

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : Susumu MUTO et al.
Appl. No: : Not Yet Assigned PCT Branch
Filed : Concurrently Herewith PCT/JP03/07119
For : INHIBITORS AGAINST ACTIVATION OF NF- κ B

CLAIM OF PRIORITY

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Applicant hereby claims the right of priority granted pursuant to 35 U.S.C. 119 and 365 based upon Japanese Application No. 2002-168924, filed June 10, 2002. The International Bureau already should have sent a certified copy of the Japanese application to the United States designated office. If the certified copy has not arrived, please contact the undersigned.

Respectfully submitted,
Susumu MUTO et al.


Bruce H. Bernstein
Reg. No. 29,027 33,329

December 8, 2004
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.
1950 Roland Clarke Place
Reston, VA 20191
(703) 716-1191

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP 03/07119

05.06.03

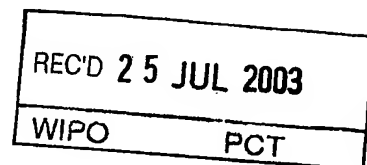
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 6 月 1 0 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 1 6 8 9 2 4
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 2 - 1 6 8 9 2 4]

出 願 人 株式会社医薬分子設計研究所
Applicant(s):

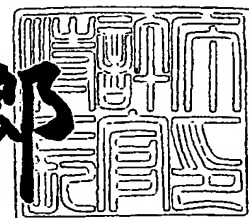


**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 7 月 9 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 0 5 4 7 0 7

【書類名】 特許願

【整理番号】 A21306M

【提出日】 平成14年 6月10日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都小金井市緑町 1 - 6 - 7 メイプルコーポ B 2 0
2

【氏名】 武藤 進

【発明者】

【住所又は居所】 東京都文京区本郷 5 - 1 6 - 6

【氏名】 板井 昭子

【特許出願人】

【識別番号】 597051148

【氏名又は名称】 株式会社医薬分子設計研究所

【代理人】

【識別番号】 110000109

【氏名又は名称】 特許業務法人特許事務所サイクス

【代表者】 今村 正純

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 170347

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0205221

【プルーフの要否】 要

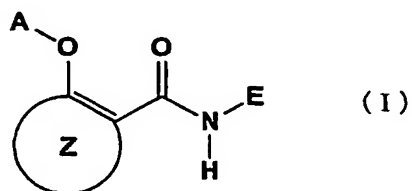
【書類名】 明細書

【発明の名称】 NF- κ B 活性化阻害剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (I) :

【化 1】



(式中、

Aは、水素原子又はアセチル基を表し、

Eは、2, 5-ジ置換若しくは3, 5-ジ置換基フェニル基、又は置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、①式 (I) 中の-C(=O)NH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く）を表し、

環Zは、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-C(=O)NH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-C(=O)NH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- κ B 活性化阻害作用を有する医薬。

【請求項 2】 Aが水素原子である請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 3】 環Zが、C₆~C₁₀のアレーン（該アレーンは、式-O-A（式中、Aは一般式 (I) における定義と同義である）及び式-C(=O)NH-E（式中、Eは一般式 (I) における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい）、又は5ないし10員のヘテロアレーン（該ヘテロアレーンは、式-O-A（式中、Aは一般式 (I) における定義と同義である）及び

式-CONH-E (式中、Eは一般式(I)における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい) である請求項1又は2のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項4】 環Zが、式-O-A (式中、Aは一般式(I)における定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、Eは一般式(I)における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環、又は式-O-A (式中、Aは一般式(I)における定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、Eは一般式(I)における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいナフタレン環である請求項3に記載の医薬。

【請求項5】 環Zが、式-O-A (式中、Aは一般式(I)における定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、Eは一般式(I)における定義と同義である) で表される基の他にハロゲン原子をさらに有するベンゼン環である請求項4に記載の医薬。

【請求項6】 環Zがナフタレン環である請求項4に記載の医薬。

【請求項7】 Eが、2, 5-ジ置換フェニル基又は3, 5-ジ置換基フェニル基である請求項1ないし6のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項8】 Eが、2, 5-ジ置換フェニル基 (該置換基のうち少なくとも1個はトリフルオロメチル基である) 又は3, 5-ジ置換フェニル基 (該置換基のうち少なくとも1個はトリフルオロメチル基である) である請求項7に記載の医薬。

【請求項9】 Eが3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル基である請求項8に記載の医薬。

【請求項10】 Eが、置換基を有していてもよい単環式ヘテロアリール基又は置換基を有していてもよい多環式ヘテロアリール基 (ただし、該ヘテロアリール基が多環式である場合には、式(I)中の-CONH-基に直結する環がベンゼン環であるものを除く) である請求項1ないし6のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項11】 Eが、置換基を有していてもよい5員の単環式ヘテロアリール基である請求項10に記載の医薬。

【請求項 12】 下記物質群 δ より選択される 1 又は 2 以上の物質の遺伝子の発現抑制剤である請求項 1 ないし 11 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【物質群 δ 】 腫瘍壊死因子 (TNF)、インターロイキン-1、インターロイキン-2、インターロイキン-6、インターロイキン-8、顆粒球コロニー刺激因子、インターフェロン β 、細胞接着因子である ICAM-1、VCAM-1、ELAM-1、ニトリックオキシド合成酵素、シクロオキシゲナーゼ、主要組織適合抗原系クラス I、主要組織適合抗原系クラス II、 β 2-ミクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイド A、アンジオテンシノーゲン、補体 B、補体 C4、c-myc、HIV の遺伝子由来の転写産物、HTLV-1 の遺伝子由来の転写産物、シミアンウイルス 40 の遺伝子由来の転写産物、サイトメガロウイルスの遺伝子由来の転写産物、及びアデノウイルスの遺伝子由来の転写産物

【請求項 13】 炎症性メディエーター産生遊離抑制剤又は免疫抑制剤である請求項 1 ないし 11 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、NF- κ B 活性化阻害作用を有する医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

炎症はさまざまな侵襲に対する基本的な生体防御反応であり、そこでは炎症性メディエーターであるインターロイキン (IL)-1、TNF- α (腫瘍壊死因子) やプロスタグランジン E2 (PGE2) が重要な役割を担っていることが知られている。炎症性サイトカインや炎症性細胞接着因子の遺伝子解析が進み、これらが共通の転写因子 (転写調節因子とも呼ぶ) で制御されていることが明らかになってきた。この転写因子が NF- κ B (NF κ B と記されることもある) と呼ばれているタンパク質である (Clark B. D., et al., Nucl. Acids Res., 14, 7898(1984); Nedospasov S. A., et al., Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol., 51, 611(1986))。

【0003】

このNF- κ Bはp65 (Rel Aとも称する) とp50 (NF- κ B-1とも称する) とのヘテロ二量体 (複合体とも称する) であり、通常、外界刺激の無い状態ではI- κ Bと結合し、不活性型として細胞質に存在する。I- κ Bはさまざまな外界刺激 (酸化ストレス、サイトカイン、リポ多糖、ウイルス、UV、フリーラジカル、プロテインキナーゼCなど) によってリン酸化を受けユビキチン化し、その後プロテアゾームで分解される (Verma I. M., Stevenson J. K., et al., Genes Dev., 9, 2723-2735(1995))。I- κ Bから離れたNF- κ Bは速やかに核内に移行し、NF- κ Bの認識配列を持つプロモーター領域に結合することにより、転写因子としての役割を果たしている。

【0004】

1997年になって、I- κ Bのリン酸化に関与するリン酸化酵素 (I- κ Bキナーゼと称してIKKと略される) が同定された (DiDonation J., Hayakawa M., et al., Nature, 388, 548-554(1997); Regnier C. H., Song H. Y., et al., Cell, 90, 373-383(1997))。IKKには互いによく似ているIKK- α (IKK1とも称する) とIKK- β (IKK2とも称する) が存在しており、この二つは複合体を形成してI- κ Bと直接結合してI- κ Bをリン酸化することが知られている (Woronicz J. D., et al., Science, 278, 866-869(1997); Zandi, E., et al., Cell, 91, 243-252(1997))。

【0005】

最近、抗炎症剤として汎用されているアスピリンにシクロオキシゲナーゼ阻害作用以外の作用機序が想定されており、これらNF- κ B活性化抑制によるものであることが知られている (Kopp E., et al., Science, 265, 956-959(1994))。さらに、アスピリンはI- κ BキナーゼであるIKK- β にATPと競合して可逆的に結合し、I- κ Bのリン酸化を阻害することで、NF- κ Bの遊離、活性化を抑制していることが明らかになった (Yin M. J., et al., Nature, 396, 77-80(1998))。しかし、十分にNF- κ B活性化を抑制するためには大用量のアスピリンを投与する必要があるため、プロスタグランジン合成阻害による胃腸障害や抗血液凝固作用による出血傾向の増大等の副作用発生が高い確率で起こりえる可能性があることから、長期使用には適さない。

【0006】

アスピリン以外にもNF- κ B活性化抑制作用を有していることが明らかになった薬剤が知られている。デキサメタゾンなどのグルココルチコイド（ステロイドホルモン）はその受容体（グルココルチコイド受容体と呼ばれている）と結合することによってNF- κ B活性化を抑制しているが（Scheinman R. I., et al., Science, 270, 283(1995)）、感染症の増悪、消化性潰瘍の発生、骨密度の低下、中枢作用などの重篤な副作用があることより長期使用に適さない。免疫抑制剤であるイソキサゾール系薬剤レフルノミドもNF- κ B抑制作用を有しているが（Manna S., et al., J. Immunol., 164, 2095-2102(1999)）、重篤な副作用があることからこれも長期使用には適さない。その他、NF- κ B活性化阻害剤としては、置換ピリミジン誘導体（特表平11-512399号公報、特表平11-512399号公報、J. Med. Chem., 41, 413(1998)）、キサンチン誘導体（特開平9-227561号公報）、イソキノリン誘導体（特開平10-87491号公報）、インダン誘導体（W000/05234号公報）、N-フェニルサリチルアミド誘導体（W099/65499号公報）、エポキシキノマイシンC、D及びその誘導体（特開平10-45738号公報、Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 865-869(2000)）が知られている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】

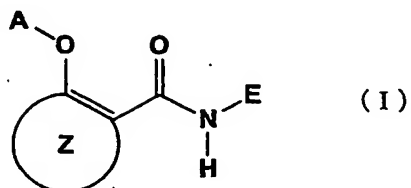
本発明の課題は、NF- κ B活性化阻害作用を有する医薬を提供することにある。本発明者らは、上記の課題を解決すべく、コンピューター利用の分子設計技術によりリガンドのタンパク質立体構造に基づく化合物3次元データベース自動検索プログラムを用い、Sigma-Aldrich、Aldrich、Maybridge、Specs、Bionet、Labotest、Lancaster、Tocris、東京化成、和光純薬等で市販されている化合物データベースに登録されている化合物の中からヴァーチャルスクリーニングによりNF- κ B活性化阻害化合物の探索を実施した。また、スクリーニングにより選抜された候補化合物についてTNF α 刺激にによるNF- κ B活性化抑制作用をレポーターアッセイ法にて確認し、活性が確認された化合物については、その周辺化合物の合成を行い、さらにTNF α 刺激下での炎症性メディエーター遊離抑制作用について検討し、本発明を完成するに至った。

【0008】

すなわち、本発明は、

(1) 下記一般式 (I) :

【化2】



(式中、

Aは、水素原子又はアセチル基を表し、

Eは、2, 5-ジ置換若しくは3, 5-ジ置換基フェニル基、又は置換基を有してもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、①式 (I) 中の-C(=O)NH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く）を表し、

環Zは、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-C(=O)NH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有してもよいアレーン、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-C(=O)NH-E（式中、Eは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有してもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF-κB活性化阻害作用を有する医薬である。

【0009】

本発明の好ましい医薬としては、

(2) Aが水素原子である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(3) 環Zが、C₆~C₁₀のアレーン（該アレーンは、式-O-A（式中、Aは

一般式 (I) における定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、E は一般式 (I) における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい)、又は 5 ないし 10 員のヘテロアレーン (該ヘテロアレーンは、式-O-A (式中、A は一般式 (I) における定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、E は一般式 (I) における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい) である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(4) 環 Z が、式-O-A (式中、A は一般式 (I) における定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、E は一般式 (I) における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環、又は式-O-A (式中、A は一般式 (I) における定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、E は一般式 (I) における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいナフタレン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

【0010】

(5) 環 Z が、式-O-A (式中、A は一般式 (I) における定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、E は一般式 (I) における定義と同義である) で表される基の他にハロゲン原子をさらに有するベンゼン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- κ B 活性化阻害作用を有する医薬、

(6) 環 Z が、式-O-A (式中、A は一般式 (I) における定義と同義である) 及び式-CONH-E (式中、E は一般式 (I) における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいナフタレン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(7) E が、2, 5-ジ置換又は 3, 5-ジ置換基フェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群か

ら選ばれる物質を有効成分として含み、NF- κ B 活性化阻害作用を有する医薬

(8) Eが、2, 5-ジ置換フェニル基（該置換基のうち少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）、又は3, 5-ジ置換フェニル基（該置換基のうち少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

【0011】

(9) Eが、3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(10) Eが、置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリアル基（ただし、該ヘテロアリアル基が、①式(I)中の-C(=O)NH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリアル基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く）である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(11) Eが、置換基を有していてもよい5員の単環式ヘテロアリアル基（ただし、該ヘテロアリアル基が、無置換のチアゾール-2-イル基である場合を除く）である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬を挙げることができる。

【0012】

別の観点からは、本発明により、上記の(1)～(11)の医薬の製造のための上記の各物質の使用、及び上記の各物質を含むNF- κ B 活性化阻害剤が提供される。

また、本発明により、ヒトを含む哺乳類動物においてNF- κ B 活性化を阻害する方法であって、上記の各物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

【0013】

【発明の実施の形態】

本明細書において用いられる用語の意味は以下の通りである。

「ハロゲン原子」としては、特に言及する場合を除き、弗素原子、塩素原子、臭素原子、又は沃素原子のいずれを用いてもよい。

「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族炭化水素基、アリール基、アリーレン基、アラルキル基、架橋環式炭化水素基、スピロ環式炭化水素基、及びテルペン系炭化水素等が挙げられる。

「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキリデン基等の直鎖状又は分枝鎖状の1価若しくは2価の非環式炭化水素基；シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基、シクロアルキル-アルキル基、シクロアルキレン基、シクロアルケニレン基等の飽和又は不飽和の1価若しくは2価の脂環式炭化水素基等が挙げられる。

【0014】

「アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、ネオペンチル、1, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、*n*-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、*n*-ウンデシル、*n*-ドデシル、*n*-トリデシル、*n*-テトラデシル、*n*-ペンタデシル等のC₁~C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基が挙げられる。

【0015】

「アルケニル基」としては、例えば、ビニル、プロパー1-エン-1-イル、アリル、イソプロペニル、ブター1-エン-1-イル、ブター2-エン-1-イル

、ブター 3-エン-1-イル、2-メチルプロパー 2-エン-1-イル、1-メチルプロパー 2-エン-1-イル、ペンター 1-エン-1-イル、ペンター 2-エン-1-イル、ペンター 3-エン-1-イル、ペンター 4-エン-1-イル、3-メチルブター 2-エン-1-イル、3-メチルブター 3-エン-1-イル、ヘキサー 1-エン-1-イル、ヘキサー 2-エン-1-イル、ヘキサー 3-エン-1-イル、ヘキサー 4-エン-1-イル、ヘキサー 5-エン-1-イル、4-メチルペンター 3-エン-1-イル、4-メチルペンター 3-エン-1-イル、ヘプター 1-エン-1-イル、ヘプター 6-エン-1-イル、オクター 1-エン-1-イル、オクター 7-エン-1-イル、ノナー 1-エン-1-イル、ノナー 8-エン-1-イル、デカー 1-エン-1-イル、デカー 9-エン-1-イル、ウンデカー 1-エン-1-イル、ウンデカー 10-エン-1-イル、ドデカー 1-エン-1-イル、ドデカー 11-エン-1-イル、トリデカー 1-エン-1-イル、トリデカー 12-エン-1-イル、テトラデカー 1-エン-1-イル、テトラデカー 13-エン-1-イル、ペンタデカー 1-エン-1-イル、ペンタデカー 14-エン-1-イル等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基が挙げられる。

【0016】

「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、プロパー 1-イン-1-イル、プロパー 2-イン-1-イル、ブター 1-イン-1-イル、ブター 3-イン-1-イル、1-メチルプロパー 2-イン-1-イル、ペンター 1-イン-1-イル、ペンター 4-イン-1-イル、ヘキサー 1-イン-1-イル、ヘキサー 5-イン-1-イル、ヘプター 1-イン-1-イル、ヘプター 6-イン-1-イル、オクター 1-イン-1-イル、オクター 7-イン-1-イル、ノナー 1-イン-1-イル、ノナー 8-イン-1-イル、デカー 1-イン-1-イル、デカー 9-イン-1-イル、ウンデカー 1-イン-1-イル、ウンデカー 10-イン-1-イル、ドデカー 1-イン-1-イル、ドデカー 11-イン-1-イル、トリデカー 1-イン-1-イル、トリデカー 12-イン-1-イル、テトラデカー 1-イン-1-イル、テトラデカー 13-イン-1-イル、ペンタデカー 1-イン-1-イル、ペンタデカー 14-イン-1-イル等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状

のアルキニル基が挙げられる。

【0017】

「アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、エタン-1, 1-ジイル、プロパン-1, 3-ジイル、プロパン-1, 2-ジイル、プロパン-2, 2-ジイル、ブタン-1, 4-ジイル、ペンタン-1, 5-ジイル、ヘキサン-1, 6-ジイル、1, 1, 4, 4-テトラメチルブタン-1, 4-ジイル等のC₁~C₈の直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基が挙げられる。

「アルケニレン基」としては、例えば、エテン-1, 2-ジイル、プロペン-1, 3-ジイル、ブタ-1-エン-1, 4-ジイル、ブタ-2-エン-1, 4-ジイル、2-メチルプロペン-1, 3-ジイル、ペンタ-2-エン-1, 5-ジイル、ヘキサ-3-エン-1, 6-ジイル等のC₁~C₆の直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基が挙げられる。

「アルキリデン基」としては、例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン等のC₁~C₆の直鎖状又は分枝鎖状のアルキリデン基が挙げられる。

「シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等のC₃~C₈のシクロアルキル基が挙げられる。

なお、上記「シクロアルキル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していてもよく、例えば、1-インダニル、2-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル等の基が挙げられる。

【0018】

「シクロアルケニル基」としては、例えば、2-シクロプロペン-1-イル、2-シクロブテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等のC₃~C₆のシクロアルケニル基が挙げられる。

なお、上記「シクロアルケニル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環して

いてもよく、例えば、1-インダニル、2-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル、1-インデニル、2-インデニル等の基が挙げられる。

「シクロアルカンジエニル基」としては、例えば、2, 4-シクロペンタンジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサンジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサンジエン-1-イル等のC₅~C₆のシクロアルカンジエニル基が挙げられる。なお、上記「シクロアルカンジエニル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していてもよく、例えば、1-インデニル、2-インデニル等の基が挙げられる。

【0019】

「シクロアルキル-アルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が、「シクロアルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、シクロプロピルメチル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、3-シクロプロピルプロピル、4-シクロプロピルブチル、5-シクロプロピルペンチル、6-シクロプロピルヘキシル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、6-シクロオクチルヘキシル等のC₄~C₁₄のシクロアルキル-アルキル基が挙げられる。

「シクロアルキレン基」としては、例えば、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1, 1-ジイル、シクロブタン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロペンタン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロペンタン-1, 3-ジイル、シクロヘキサン-1, 1-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 3-ジイル、シクロヘキサン-1, 4-ジイル、シクロヘプタン-1, 1-ジイル、シクロヘプタン-1, 2-ジイル、シクロオクタン-1, 1-ジイル、シクロオクタン-1, 2-ジイル等のC₃~C₈のシクロアルキレン基が挙げられる。

【0020】

「シクロアルケニレン基」としては、例えば、2-シクロプロペン-1, 1-ジイル、2-シクロブテン-1, 1-ジイル、2-シクロペンテン-1, 1-ジイル、3-シクロペンテン-1, 1-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 1-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 2-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 4-ジイル、3-シクロヘキセン-1, 1-ジイル、1-シクロブテン-1, 2-ジイル、1-シクロペンテン-1, 2-ジイル、1-シクロヘキセン-1, 2-ジイル等のC₃~C₆のシクロアルケニレン基が挙げられる。

「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC₆~C₁₄のアリール基が挙げられる。

なお、上記「アリール基」は、上記「C₃~C₈のシクロアルキル基」、「C₃~C₆のシクロアルケニル基」、又は「C₅~C₆のシクロアルカンジエニル基」等と縮環していてもよく、例えば、4-インダニル、5-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-5-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イル、3-アセナフテニル、4-アセナフテニル、インデン-4-イル、インデン-5-イル、インデン-6-イル、インデン-7-イル、4-フェナレニル、5-フェナレニル、6-フェナレニル、7-フェナレニル、8-フェナレニル、9-フェナレニル等の基が挙げられる。

【0021】

「アリーレン基」としては、例えば、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン、ナフタレン-1, 2-ジイル、ナフタレン-1, 3-ジイル、ナフタレン-1, 4-ジイル、ナフタレン-1, 5-ジイル、ナフタレン-1, 6-ジイル、ナフタレン-1, 7-ジイル、ナフタレン-1, 8-ジイル、ナフタレン-2, 3-ジイル、ナフタレン-2, 4-ジイル、ナフタレン-2, 5-ジイル、ナフタレン-2, 6-ジイル、ナフタレン-2, 7-ジイル、ナフタレン-2, 8-ジイル、アントラセン-1, 4-ジイル等のC₆~C₁₄のアリーレン基が挙げられる。

「アラルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が、「アリール基」で置換された基が挙げられ、例えば、ベンジル、1-ナフチルメチル、2-ナ

フチルメチル、アントラセニルメチル、フェナントレニルメチル、アセナフチレニルメチル、ジフェニルメチル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-(1-ナフチル)エチル、1-(2-ナフチル)エチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、3-フェニルプロピル、3-(1-ナフチル)プロピル、3-(2-ナフチル)プロピル、4-フェニルブチル、4-(1-ナフチル)ブチル、4-(2-ナフチル)ブチル、5-フェニルペンチル、5-(1-ナフチル)ペンチル、5-(2-ナフチル)ペンチル、6-フェニルヘキシル、6-(1-ナフチル)ヘキシル、6-(2-ナフチル)ヘキシル等のC₇~C₁₆のアラルキル基が挙げられる。

【0022】

「架橋環式炭化水素基」としては、例えば、ビシクロ〔2. 1. 0〕ペンチル、ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチル、ビシクロ〔2. 2. 1〕オクチル、アダマンチル等の基が挙げられる。

「スピロ環式炭化水素基」、としては、例えば、スピロ〔3. 4〕オクチル、スピロ〔4. 5〕デカー1, 6-ジエニル等の基が挙げられる。

「テルペン系炭化水素」としては、例えば、ゲラニル、ネリル、リナリル、フィチル、メンチル、ボルニル等の基が挙げられる。

「ハロゲン化アルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が「ハロゲン原子」で置換された基が挙げられ、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ブロモメチル、ジブロモメチル、トリブロモメチル、ヨードメチル、ジヨードメチル、トリヨードメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピル、ヘプタフルオロイソプロピル、ノナフルオロブチル、パーフルオロヘキシル等の1乃至13個のハロゲン原子で置換されたC₁~C₆の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルキル基が挙げられる。

【0023】

「ヘテロ環基」としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を少なくと

も 1 個含む単環式又は縮合多環式ヘテロアリール基、並びに、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子 1 乃至 3 種を少なくとも 1 個含む単環式又は縮合多環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

「単環式ヘテロアリール基」としては、例えば、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル、（1, 2, 3-オキサジアゾール）-4-イル、（1, 2, 3-オキサジアゾール）-5-イル、（1, 2, 4-オキサジアゾール）-3-イル、（1, 2, 4-オキサジアゾール）-5-イル、（1, 2, 5-オキサジアゾール）-3-イル、（1, 2, 5-オキサジアゾール）-4-イル、（1, 3, 4-オキサジアゾール）-2-イル、（1, 3, 4-オキサジアゾール）-5-イル、フラザニル、（1, 2, 3-チアジアゾール）-4-イル、（1, 2, 3-チアジアゾール）-5-イル、（1, 2, 4-チアジアゾール）-3-イル、（1, 2, 4-チアジアゾール）-5-イル、（1, 2, 5-チアジアゾール）-3-イル、（1, 2, 5-チアジアゾール）-4-イル、（1, 3, 4-チアジアゾール）-2-イル、（1, 3, 4-チアジアゾール）-5-イル、（1H-1, 2, 3-トリアゾール）-1-イル、（1H-1, 2, 3-トリアゾール）-4-イル、（1H-1, 2, 3-トリアゾール）-5-イル、（2H-1, 2, 3-トリアゾール）-2-イル、（2H-1, 2, 3-トリアゾール）-4-イル、（1H-1, 2, 4-トリアゾール）-1-イル、（1H-1, 2, 4-トリアゾール）-3-イル、（1H-1, 2, 4-トリアゾール）-5-イル、（4H-1, 2, 4-トリアゾール）-3-イル、（4H-1, 2, 4-トリアゾール）-4-イル、（1H-テトラゾール）-1-イル、（1H-テトラゾール）-5-イル、（2H-テトラゾール）-2-イル、（2H-テトラゾール）-5-イル、2

ーピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-ピラジニル、(1, 2, 3-トリアジン)-4-イル、(1, 2, 3-トリアジン)-5-イル、(1, 2, 4-トリアジン)-3-イル、(1, 2, 4-トリアジン)-5-イル、(1, 2, 4-トリアジン)-6-イル、(1, 3, 5-トリアジン)-2-イル、1-アゼピニル、1-アゼピニル、2-アゼピニル、3-アゼピニル、4-アゼピニル、(1, 4-オキサゼピン)-2-イル、(1, 4-オキサゼピン)-3-イル、(1, 4-オキサゼピン)-5-イル、(1, 4-オキサゼピン)-6-イル、(1, 4-オキサゼピン)-7-イル、(1, 4-チアゼピン)-2-イル、(1, 4-チアゼピン)-3-イル、(1, 4-チアゼピン)-5-イル、(1, 4-チアゼピン)-6-イル、(1, 4-チアゼピン)-7-イル等の5乃至7員の単環式ヘテロアリール基が挙げられる。

【0024】

「縮合多環式ヘテロアリール基」としては、例えば、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル、4-ベンゾフラニル、5-ベンゾフラニル、6-ベンゾフラニル、7-ベンゾフラニル、1-イソベンゾフラニル、4-イソベンゾフラニル、5-イソベンゾフラニル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル、1-ベンゾ[c]チエニル、4-ベンゾ[c]チエニル、5-ベンゾ[c]チエニル、1-インドリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル、(2H-イソインドール)-1-イル、(2H-イソインドール)-2-イル、(2H-イソインドール)-4-イル、(2H-イソインドール)-5-イル、(1H-インダゾール)-1-イル、(1H-インダゾール)-3-イル、(1H-インダゾール)-4-イル、(1H-インダゾール)-5-イル、(1H-インダゾール)-6-イル、(1H-インダゾール)-7-イル、(2H-インダゾール)-1-イル、(2H-インダゾール)-2-イル、(2H-インダゾール)-4-イル、(2H-インダゾール)-5-イル、2-ベンゾオキサゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、4-ベンゾオキサゾ

リル、5-ベンゾオキサゾリル、6-ベンゾオキサゾリル、7-ベンゾオキサゾリル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) - 3-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) - 4-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) - 5-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) - 6-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) - 7-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) - 3-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) - 4-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) - 5-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) - 6-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) - 7-イル、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) - 3-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) - 4-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) - 5-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) - 6-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) - 7-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 3-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 4-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 5-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 6-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) - 7-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 4-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 6-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 7-イル、(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 4-イル、(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 4-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 6-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 7-イル、(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール) - 4-イル、(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール) - 5-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 1-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 4-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 5-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 6-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 7-イル、(2H-ベンゾトリアゾール) - 2-イル、(2H-ベンゾトリアゾール) - 4-イル、(2H-ベンゾトリアゾール) - 5-イル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノ

リル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル、2-ナフチリジニル、3-ナフチリジニル、4-ナフチリジニル、2-プリニル、6-プリニル、7-プリニル、8-プリニル、2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル、1-カルバゾリル、2-カルバゾリル、3-カルバゾリル、4-カルバゾリル、9-カルバゾリル、2-(α -カルボリニル)、3-(α -カルボリニル)、4-(α -カルボリニル)、5-(α -カルボリニル)、6-(α -カルボリニル)、7-(α -カルボリニル)、8-(α -カルボリニル)、9-(α -カルボリニル)、1-(β -カルボニリル)、3-(β -カルボニリル)、4-(β -カルボニリル)、5-(β -カルボニリル)、6-(β -カルボニリル)、7-(β -カルボニリル)、8-(β -カルボニリル)、9-(β -カルボニリル)、1-(γ -カルボリニル)、2-(γ -カルボリニル)、4-(γ -カルボリニル)、5-(γ -カルボリニル)、6-(γ -カルボリニル)、7-(γ -カルボリニル)、8-(γ -カルボリニル)、9-(γ -カルボリニル)、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル、1-フェノキサジニル、2-フェノキサジニル、3-フェノキサジニル、4-フェノキサジニル、10-フェノキサジニル、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル、10-フェノチアジニル、1-フェナジニル、2-フェナジニル、1-フェナントリジニル、2-フェナントリジニル、3-フェナントリジニル、4-フェナントリジニル、6-フェナントリジニル、7-フェナントリジニル、8-フェナントリジニル、9-フェナントリジニル、10-フェナントリジニル、2-フェナントロリニル、3-フェナントロリニル、4-フェナントロリニル、5-フェナントロリニル、6-フェナントロリニル、7-フェナントロリニル、8-フェナン

トリニル、9-フェナントリニル、10-フェナントリニル、1-チアントレニル、2-チアントレニル、1-インドリジニル、2-インドリジニル、3-インドリジニル、5-インドリジニル、6-インドリジニル、7-インドリジニル、8-インドリジニル、1-フェノキサチイニル、2-フェノキサチイニル、3-フェノキサチイニル、4-フェノキサチイニル、チエノ〔2, 3-b〕フリル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔11, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリダジニル等の8乃至14員の縮合多環式ヘテロアリアル基が挙げられる。

【0025】

「単環式非芳香族ヘテロ環基」としては、例えば、1-アジリジニル、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-テトラヒドロフリル、3-テトラヒドロフリル、チオラニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、1-(2-ピロリニル)、1-(2-イミダゾリニル)、2-(2-イミダゾリニル)、1-(2-ピラゾリニル)、3-(2-ピラゾリニル)、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-ホモピペリジニル、2-テトラヒドロピラニル、モルホリノ、(チオモルホリン)-4-イル、1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル等の3乃至7員の飽和若しくは不飽和の単環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

【0026】

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環基」としては、例えば、2-キヌクリジニル、2-クロマニル、3-クロマニル、4-クロマニル、5-クロマニル、6-クロマニル、7-クロマニル、8-クロマニル、1-イソクロマニル、3-イソクロマニル、4-イソクロマニル、5-イソクロマニル、6-イソクロマニル、7-イソクロマニル、8-イソクロマニル、2-チオクロマニル、3-チオクロマニル

、4-チオクロマニル、5-チオクロマニル、6-チオクロマニル、7-チオクロマニル、8-チオクロマニル、1-イソチオクロマニル、3-イソチオクロマニル、4-イソチオクロマニル、5-イソチオクロマニル、6-イソチオクロマニル、7-イソチオクロマニル、8-イソチオクロマニル、1-インドリニル、2-インドリニル、3-インドリニル、4-インドリニル、5-インドリニル、6-インドリニル、7-インドリニル、1-イソインドリニル、2-イソインドリニル、4-イソインドリニル、5-イソインドリニル、2-(4H-クロメニル)、3-(4H-クロメニル)、4-(4H-クロメニル)、5-(4H-クロメニル)、6-(4H-クロメニル)、7-(4H-クロメニル)、8-(4H-クロメニル)、1-イソクロメニル、3-イソクロメニル、4-イソクロメニル、5-イソクロメニル、6-イソクロメニル、7-イソクロメニル、8-イソクロメニル、1-(1H-ピロリジニル)、2-(1H-ピロリジニル)、3-(1H-ピロリジニル)、5-(1H-ピロリジニル)、6-(1H-ピロリジニル)、7-(1H-ピロリジニル)等の8乃至10員の飽和若しくは不飽和の縮合多環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

【0027】

上記「ヘテロ環基」の中で、環系を構成する原子（環原子）として、結合手を有する窒素原子の他に、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を有していてもよい単環式又は縮合多環式ヘテロアリール基、並びに、環系を構成する原子（環原子）として、結合手を有する窒素原子の他に、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を有していてもよい単環式又は縮合多環式非芳香族ヘテロ環基を「環状アミノ基」と称し、例えば、1-ピロリジニル、1-イミダゾリジニル、1-ピラゾリジニル、1-オキサゾリジニル、1-チアゾリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニル、チオモルホリン-4-イル、1-ホモピペリジニル、1-ホモピペラジニル、2-ピロリン-1-イル、2-イミダゾリン-1-イル、2-ピラゾリン-1-イル、1-インドリニル、2-イソインドリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1-インドリ

ル、1-インダゾリル、2-イソインドリル等の基が挙げられる。

上記「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」、「シクロアルカンジエニル基」、「アリール基」、「シクロアルキレン基」、「シクロアルケニレン基」、「アリーレン基」、「架橋環式炭化水素基」、「スピロ環式炭化水素基」、及び「ヘテロ環基」を総称して「環式基」と称する。また、該「環式基」の中で、特に「アリール基」、「アリーレン基」、「単環式ヘテロアリール基」、及び「縮合多環式ヘテロアリール基」を総称して「芳香環式基」と称する。

【0028】

「炭化水素-オキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。「炭化水素-オキシ基」としては、例えば、アルコキシ基（アルキル-オキシ基）、アルケニル-オキシ基、アルキニル-オキシ基、シクロアルキル-オキシ基、シクロアルキル-アルキル-オキシ基等の脂肪族炭化水素-オキシ基；アリール-オキシ基；アラルキル-オキシ基；アルキレン-ジオキシ基等が挙げられる。

「アルコキシ基（アルキル-オキシ基）」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、1-メチルブトキシ、ネオペンチルオキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、*n*-ヘキシルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、1-メチルペンチルオキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシ、2-エチルブトキシ、1-エチルブトキシ、1-エチル-1-メチルプロポキシ、*n*-ヘプチルオキシ、*n*-オクチルオキシ、*n*-ノニルオキシ、*n*-デシルオキシ、*n*-ウンデシルオキシ、*n*-ドデシルオキシ、*n*-トリデシルオキシ、*n*-テトラデシルオキシ、*n*-ペンタデシルオキシ等のC₁~C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられる。

【0029】

「アルケニル-オキシ基」としては、例えば、ビニルオキシ、(プロパー1-エン-1-イル)オキシ、アリルオキシ、イソプロペニルオキシ、(ブター1-エン-1-イル)オキシ、(ブター2-エン-1-イル)オキシ、(ブター3-エン-1-イル)オキシ、(2-メチルプロパー2-エン-1-イル)オキシ、(1-メチルプロパー2-エン-1-イル)オキシ、(ペンター1-エン-1-イル)オキシ、(ペンター2-エン-1-イル)オキシ、(ペンター3-エン-1-イル)オキシ、(ペンター4-エン-1-イル)オキシ、(3-メチルブター2-エン-1-イル)オキシ、(3-メチルブター3-エン-1-イル)オキシ、(ヘキサー1-エン-1-イル)オキシ、(ヘキサー2-エン-1-イル)オキシ、(ヘキサー3-エン-1-イル)オキシ、(ヘキサー4-エン-1-イル)オキシ、(ヘキサー5-エン-1-イル)オキシ、(4-メチルペンター3-エン-1-イル)オキシ、(4-メチルペンター3-エン-1-イル)オキシ、(ヘプター1-エン-1-イル)オキシ、(ヘプター6-エン-1-イル)オキシ、(オクター1-エン-1-イル)オキシ、(オクター7-エン-1-イル)オキシ、(ノナー1-エン-1-イル)オキシ、(ノナー8-エン-1-イル)オキシ、(デカー1-エン-1-イル)オキシ、(デカー9-エン-1-イル)オキシ、(ウンデカー1-エン-1-イル)オキシ、(ウンデカー10-エン-1-イル)オキシ、(ドデカー1-エン-1-イル)オキシ、(ドデカー11-エン-1-イル)オキシ、(トリデカー1-エン-1-イル)オキシ、(トリデカー12-エン-1-イル)オキシ、(テトラデカー1-エン-1-イル)オキシ、(テトラデカー13-エン-1-イル)オキシ、(ペンタデカー1-エン-1-イル)オキシ、(ペンタデカー14-エン-1-イル)オキシ等のC₂~C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル-オキシ基が挙げられる。

【0030】

「アルキニル-オキシ基」としては、例えば、エチニルオキシ、(プロパー1-イン-1-イル)オキシ、(プロパー2-イン-1-イル)オキシ、(ブター1-イン-1-イル)オキシ、(ブター3-イン-1-イル)オキシ、(1-メチルプロパー2-イン-1-イル)オキシ、(ペンター1-イン-1-イル)オキシ、(ペンター4-イン-1-イル)オキシ、(ヘキサー1-イン-1-イル)

オキシ、(ヘキサ-5-イン-1-イル) オキシ、(ヘプタ-1-イン-1-イル) オキシ、(ヘプタ-6-イン-1-イル) オキシ、(オクタ-1-イン-1-イル) オキシ、(オクタ-7-イン-1-イル) オキシ、(ノナ-1-イン-1-イル) オキシ、(ノナ-8-イン-1-イル) オキシ、(デカ-1-イン-1-イル) オキシ、(デカ-9-イン-1-イル) オキシ、(ウンデカ-1-イン-1-イル) オキシ、(ウンデカ-10-イン-1-イル) オキシ、(ドデカ-1-イン-1-イル) オキシ、(ドデカ-11-イン-1-イル) オキシ、(トリデカ-1-イン-1-イル) オキシ、(トリデカ-12-イン-1-イル) オキシ、(テトラデカ-1-イン-1-イル) オキシ、(テトラデカ-13-イン-1-イル) オキシ、(ペンタデカ-1-イン-1-イル) オキシ、(ペンタデカ-14-イン-1-イル) オキシ等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル-オキシ基が挙げられる。

【0031】

「シクロアルキル-オキシ基」としては、例えば、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ等の $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル-オキシ基が挙げられる。

「シクロアルキル-アルキル-オキシ基」としては、例えば、シクロプロピルメトキシ、1-シクロプロピルエトキシ、2-シクロプロピルエトキシ、3-シクロプロピルプロポキシ、4-シクロプロピルブトキシ、5-シクロプロピルペンチルオキシ、6-シクロプロピルヘキシルオキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ、2-シクロヘキシルエトキシ、3-シクロヘキシルプロポキシ、4-シクロヘキシルブトキシ、シクロヘプチルメトキシ、シクロオクチルメトキシ、6-シクロオクチルヘキシルオキシ等の $C_4 \sim C_{14}$ のシクロアルキル-アルキル-オキシ基が挙げられる。

「アリール-オキシ基」としては、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ、アントリルオキシ、フェナントリルオキシ、アセナフチレニルオキシ等の $C_6 \sim C_{14}$ のアリール-オキシ基が挙げられる。

【0032】

「アラルキルーオキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシ、1-ナフチルメトキシ、2-ナフチルメトキシ、アントラセニルメトキシ、フェナントレニルメトキシ、アセナフチレニルメトキシ、ジフェニルメトキシ、1-フェネチルオキシ、2-フェネチルオキシ、1-(1-ナフチル)エトキシ、1-(2-ナフチル)エトキシ、2-(1-ナフチル)エトキシ、2-(2-ナフチル)エトキシ、3-フェニルプロポキシ、3-(1-ナフチル)プロポキシ、3-(2-ナフチル)プロポキシ、4-フェニルブトキシ、4-(1-ナフチル)ブトキシ、4-(2-ナフチル)ブトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、5-(1-ナフチル)ペンチルオキシ、5-(2-ナフチル)ペンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ、6-(1-ナフチル)ヘキシルオキシ、6-(2-ナフチル)ヘキシルオキシ等のC₇~C₁₆のアラルキルーオキシ基が挙げられる。

「アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、1-メチルメチレンジオキシ、1, 1-ジメチルメチレンジオキシ等の基が挙げられる。

「ハロゲン化アルコキシ基 (ハロゲン化アルキルーオキシ基)」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「ハロゲン化アルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ブロモメトキシ、ヨードメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロイソプロポキシ、ノナフルオロブトキシ、パーフルオロヘキシルオキシ等の1乃至13個のハロゲン原子で置換されたC₁~C₆の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。

【0033】

「ヘテロ環-オキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。「ヘテロ環-オキシ基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールーオキシ基、縮合多環式ヘテロアリールーオキシ基、単環式非芳香族

ヘテロ環-オキシ基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-オキシ基等が挙げられる。

「単環式ヘテロアリール-オキシ基」としては、例えば、3-チエニルオキシ、(イソキサゾール-3-イル)オキシ、(チアゾール-4-イル)オキシ、2-ピリジルオキシ、3-ピリジルオキシ、4-ピリジルオキシ、(ピリミジン-4-イル)オキシ等の基が挙げられる。

「縮合多環式ヘテロアリール-オキシ基」としては、5-インドリルオキシ、(ベンズイミダゾール-2-イル)オキシ、2-キノリルオキシ、3-キノリルオキシ、4-キノリルオキシ等の基が挙げられる。

「単環式非芳香族ヘテロ環-オキシ基」としては、例えば、3-ピロリジニルオキシ、4-ピペリジニルオキシ等の基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環-オキシ基」としては、例えば、3-インドリニルオキシ、4-クロマニルオキシ等の基が挙げられる。

【0034】

「炭化水素-スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。「炭化水素-スルファニル基」としては、例えば、アルキル-スルファニル基、アルケニル-スルファニル基、アルキニル-スルファニル基、シクロアルキル-スルファニル基、シクロアルキル-アルキル-スルファニル基等の脂肪族炭化水素-スルファニル基；アリール-スルファニル基、アラルキル-スルファニル基等が挙げられる。

「アルキル-スルファニル基」としては、例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、n-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、n-ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル、sec-ブチルスルファニル、tert-ブチルスルファニル、n-ペンチルスルファニル、イソペンチルスルファニル、(2-メチルブチル)スルファニル、(1-メチルブチル)スルファニル、ネオペンチルスルファニル、(1,2-ジメチルプロピル)スルファニル、(1-エチルプロピル)スルファニル、n-ヘキシルスルファニル、(4-メチルペンチル)スルファニル、(3-メチルペンチル)スルファニル、(2-メチルペンチル)スルファニル、(1-メチルペンチル)スルファニル、(3,3-

ジメチルブチル) スルファニル、(2, 2-ジメチルブチル) スルファニル、(1, 1-ジメチルブチル) スルファニル、(1, 2-ジメチルブチル) スルファニル、(1, 3-ジメチルブチル) スルファニル、(2, 3-ジメチルブチル) スルファニル、(2-エチルブチル) スルファニル、(1-エチルブチル) スルファニル、(1-エチル-1-メチルプロピル) スルファニル、n-ヘプチルスルファニル、n-オクチルスルファニル、n-ノニルスルファニル、n-デシルスルファニル、n-ウンデシルスルファニル、n-ドデシルスルファニル、n-トリデシルスルファニル、n-テトラデシルスルファニル、n-ペンタデシルスルファニル等のC₁~C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル-スルファニル基が挙げられる。

【0035】

「アルケニル-スルファニル基」としては、例えば、ビニルスルファニル、(プロパー1-エン-1-イル) スルファニル、アリルスルファニル、イソプロペニルスルファニル、(ブター1-エン-1-イル) スルファニル、(ブター2-エン-1-イル) スルファニル、(ブター3-エン-1-イル) スルファニル、(2-メチルプロパー2-エン-1-イル) スルファニル、(1-メチルプロパー2-エン-1-イル) スルファニル、(ペンター1-エン-1-イル) スルファニル、(ペンター2-エン-1-イル) スルファニル、(ペンター3-エン-1-イル) スルファニル、(ペンター4-エン-1-イル) スルファニル、(3-メチルブター2-エン-1-イル) スルファニル、(3-メチルブター3-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサ-1-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサ-2-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサ-3-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサ-4-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサ-5-エン-1-イル) スルファニル、(4-メチルペンター3-エン-1-イル) スルファニル、(4-メチルペンター3-エン-1-イル) スルファニル、(ヘプター1-エン-1-イル) スルファニル、(ヘプター6-エン-1-イル) スルファニル、(オクター1-エン-1-イル) スルファニル、(オクター7-エン-1-イル) スルファニル、(ノナ-1-エン-1-イル) スルファニル、(ノナ-8-エン-1-イル) スルファニル、(デカー1-エン-1-イル) スルファニル、

アニル、(デカ-9-エン-1-イル)スルファニル、(ウンデカ-1-エン-1-イル)スルファニル、(ウンデカ-10-エン-1-イル)スルファニル、(ドデカ-1-エン-1-イル)スルファニル、(ドデカ-11-エン-1-イル)スルファニル、(トリデカ-1-エン-1-イル)スルファニル、(トリデカ-12-エン-1-イル)スルファニル、(テトラデカ-1-エン-1-イル)スルファニル、(テトラデカ-13-エン-1-イル)スルファニル、(ペンタデカ-1-エン-1-イル)スルファニル、(ペンタデカ-14-エン-1-イル)スルファニル等のC₂~C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル-スルファニル基が挙げられる。

【0036】

「アルキニル-スルファニル基」としては、例えば、エチニルスルファニル、(プロパー-1-イン-1-イル)スルファニル、(プロパー-2-イン-1-イル)スルファニル、(ブター-1-イン-1-イル)スルファニル、(ブター-3-イン-1-イル)スルファニル、(1-メチルプロパー-2-イン-1-イル)スルファニル、(ペンター-1-イン-1-イル)スルファニル、(ペンター-4-イン-1-イル)スルファニル、(ヘキサー-1-イン-1-イル)スルファニル、(ヘキサー-5-イン-1-イル)スルファニル、(ヘプター-1-イン-1-イル、(ヘプター-6-イン-1-イル)スルファニル、(オクター-1-イン-1-イル)スルファニル、(オクター-7-イン-1-イル)スルファニル、(ノナー-1-イン-1-イル)スルファニル、(ノナー-8-イン-1-イル)スルファニル、(デカ-1-イン-1-イル)スルファニル、(デカ-9-イン-1-イル)スルファニル、(ウンデカ-1-イン-1-イル)スルファニル、(ウンデカ-10-イン-1-イル)スルファニル、(ドデカ-1-イン-1-イル)スルファニル、(ドデカ-11-イン-1-イル)スルファニル、(トリデカ-1-イン-1-イル)スルファニル、(トリデカ-12-イン-1-イル)スルファニル、(テトラデカ-1-イン-1-イル)スルファニル、(テトラデカ-13-イン-1-イル)スルファニル、(ペンタデカ-1-イン-1-イル)スルファニル、(ペンタデカ-14-イン-1-イル)スルファニル等のC₂~C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル-スルファニル基が挙げられる。

【0037】

「シクロアルキルースルファニル基」としては、例えば、シクロプロピルスルファニル、シクロブチルスルファニル、シクロペンチルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、シクロヘプチルスルファニル、シクロオクチルスルファニル等のC₃~C₈のシクロアルキルースルファニル基が挙げられる。

「シクロアルキル-アルキルースルファニル基」としては、例えば、(シクロプロピルメチル)スルファニル、(1-シクロプロピルエチル)スルファニル、(2-シクロプロピルエチル)スルファニル、(3-シクロプロピルプロピル)スルファニル、(4-シクロプロピルブチル)スルファニル、(5-シクロプロピルペンチル)スルファニル、(6-シクロプロピルヘキシル)スルファニル、(シクロブチルメチル)スルファニル、(シクロペンチルメチル)スルファニル、(シクロブチルメチル)スルファニル、(シクロペンチルメチル)スルファニル、(シクロヘキシルメチル)スルファニル、(2-シクロヘキシルエチル)スルファニル、(3-シクロヘキシルプロピル)スルファニル、(4-シクロヘキシルブチル)スルファニル、(シクロヘプチルメチル)スルファニル、(シクロオクチルメチル)スルファニル、(6-シクロオクチルヘキシル)スルファニル等のC₄~C₁₄のシクロアルキル-アルキルースルファニル基が挙げられる。

「アリールースルファニル基」としては、例えば、フェニルスルファニル、1-ナフチルスルファニル、2-ナフチルスルファニル、アントリルスルファニル、フェナントリルスルファニル、アセナフチレニルスルファニル等のC₆~C₁₄のアリールースルファニル基が挙げられる。

【0038】

「アラルキルースルファニル基」としては、例えば、ベンジルスルファニル、(1-ナフチルメチル)スルファニル、(2-ナフチルメチル)スルファニル、(アントラセニルメチル)スルファニル、(フェナントレニルメチル)スルファニル、(アセナフチレニルメチル)スルファニル、(ジフェニルメチル)スルファニル、(1-フェネチル)スルファニル、(2-フェネチル)スルファニル、(1-(1-ナフチル)エチル)スルファニル、(1-(2-ナフチル)エチル)スルファニル、(2-(1-ナフチル)エチル)スルファニル、(2-(2-ナ

フチル) エチル) スルファニル、(3-フェニルプロピル) スルファニル、(3-(1-ナフチル) プロピル) スルファニル、(3-(2-ナフチル) プロピル) スルファニル、(4-フェニルブチル) スルファニル、(4-(1-ナフチル) ブチル) スルファニル、(4-(2-ナフチル) ブチル) スルファニル、(5-フェニルペンチル) スルファニル、(5-(1-ナフチル) ペンチル) スルファニル、(5-(2-ナフチル) ペンチル) スルファニル、(6-フェニルヘキシル) スルファニル、(6-(1-ナフチル) ヘキシル) スルファニル、(6-(2-ナフチル) ヘキシル) スルファニル等のC₇~C₁₆のアラルキル-スルファニル基が挙げられる。

【0039】

「ハロゲン化アルキル-スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が「ハロゲン化アルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、(フルオロメチル) スルファニル、(クロロメチル) スルファニル、(ブロモメチル) スルファニル、(ヨードメチル) スルファニル、(ジフルオロメチル) スルファニル、(トリフルオロメチル) スルファニル、(トリクロロメチル) スルファニル、(2, 2, 2-トリフルオロエチル) スルファニル、(ペンタフルオロエチル) スルファニル、(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) スルファニル、(ヘプタフルオロプロピル) スルファニル、(ヘプタフルオロイソプロピル) スルファニル、(ノナフルオロブチル) スルファニル、(パーフルオロヘキシル) スルファニル等の1乃至13個のハロゲン原子で置換されたC₁~C₆の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルキル-スルファニル基が挙げられる。

「ヘテロ環-スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。「ヘテロ環-スルファニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリール-スルファニル基、縮合多環式ヘテロアリール-スルファニル基、単環式非芳香族ヘテロ環-スルファニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-スルファニル基等が挙げられる。

【0040】

「単環式ヘテロアリール-スルファニル基」としては、例えば、(イミダゾール

ー2-イル) スルファニル、(1, 2, 4-トリアゾール-2-イル) スルファニル、(ピリジン-2-イル) スルファニル、(ピリジン-4-イル) スルファニル、(ピリミジン-2-イル) スルファニル等の基が挙げられる。

「縮合多環式ヘテロアリール-スルファニル基」としては、(ベンズイミダゾール-2-イル) スルファニル、(キノリン-2-イル) スルファニル、(キノリン-4-イル) スルファニル等の基が挙げられる。

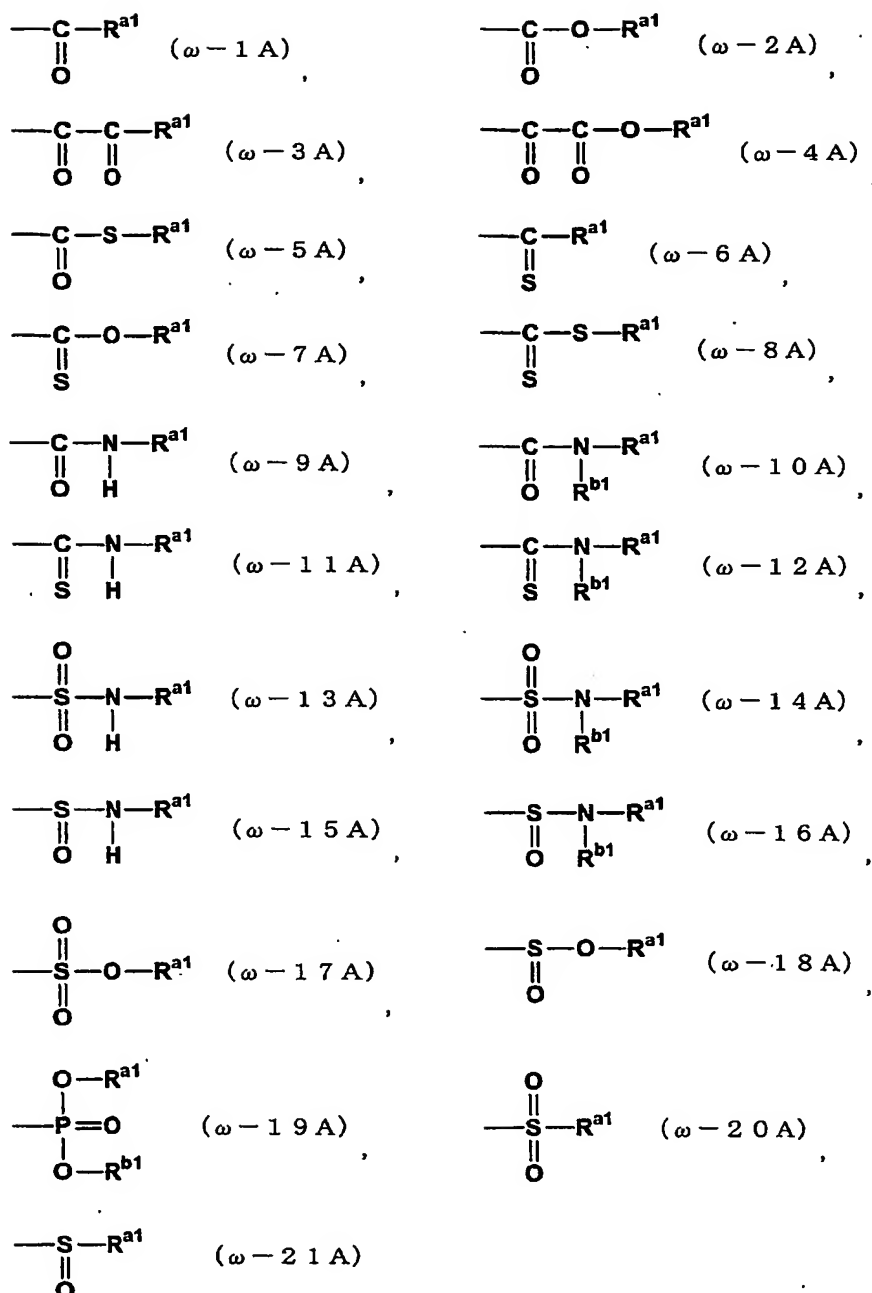
「単環式非芳香族ヘテロ環-スルファニル基」としては、例えば、(3-ピロリジニル) スルファニル、(4-ピペリジニル) スルファニル等の基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環-スルファニル基」としては、例えば、(3-インドリニル) スルファニル、(4-クロマニル) スルファニル等の基が挙げられる。

【0041】

「アシル基」としては、例えば、ホルミル基、グリオキシロイル基、チオホルミル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルファモイル基、スルフィナモイル基、カルボキシ基、スルホ基、ホスホノ基、及び下記式：

【化3】



(式中、R^{a1}及びR^{b1}は、同一又は異なって、炭化水素基又はヘテロ環基を表すか、あるいはR^{a1}及びR^{b1}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基を表す) で表される基が挙げられる。

【0042】

上記「アシル基」の定義において、

式(ω-1A)で表される基の中で、R^{a1}が炭化水素基である基を「炭化水素-

カルボニル基」(具体例: アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル、フェニルアセチル等の基)、R^{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル基」(具体例: 2-テノイル、3-フロイル、ニコチノイル、イソニコチノイル等の基)と称する。

式($\omega-2A$)で表される基の中で、R^{al}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニル基」(具体例: メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等の基)、R^{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニル基」(具体例: 3-ピリジルオキシカルボニル等の基)と称する。

式($\omega-3A$)で表される基の中で、R^{al}が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-カルボニル基」(具体例: ピルボイル等の基)、R^{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-カルボニル基」と称する。

式($\omega-4A$)で表される基の中で、R^{al}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニル-カルボニル基」(具体例: メトキサリル、エトキサリル等の基)、R^{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニル-カルボニル基」と称する。

【0043】

式($\omega-5A$)で表される基の中で、R^{al}が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-カルボニル基」、R^{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-カルボニル基」と称する。

式($\omega-6A$)で表される基の中で、R^{al}が炭化水素基である基を「炭化水素-チオカルボニル基」、R^{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-チオカルボニル基」と称する。

式($\omega-7A$)で表される基の中で、R^{al}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシチオカルボニル基」、R^{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシチオカルボニル基」と称する。

式 ($\omega-8A$) で表される基の中で、 R^{al} が炭化水素基である基を「炭化水素—スルファニルーチオカルボニル基」、 R^{al} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環—スルファニルーチオカルボニル基」と称する。

式 ($\omega-9A$) で表される基の中で、 R^{al} が炭化水素基である基を「N—炭化水素—カルバモイル基」(具体例: N—メチルカルバモイル等の基)、 R^{al} がヘテロ環基である基を「N—ヘテロ環—カルバモイル基」と称する。

式 ($\omega-10A$) で表される基の中で、 R^{al} 及び R^{bl} が炭化水素基である基を「N, N—ジ(炭化水素)—カルバモイル基」(具体例: N, N—ジメチルカルバモイル等の基)、 R^{al} 及び R^{bl} がヘテロ環基である基を「N, N—ジ(ヘテロ環)—カルバモイル基」、 R^{al} が炭化水素基であり R^{bl} がヘテロ環基である基を「N—炭化水素—N—ヘテロ環—置換カルバモイル基」、 R^{al} 及び R^{bl} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ—カルボニル基」(具体例: モルホリノカルボニル等の基)と称する。

【0044】

式 ($\omega-11A$) で表される基の中で、 R^{al} が炭化水素基である基を「N—炭化水素—チオカルバモイル基」、 R^{al} がヘテロ環基である基を「N—ヘテロ環—チオカルバモイル基」と称する。

式 ($\omega-12A$) で表される基の中で、 R^{al} 及び R^{bl} が炭化水素基である基を「N, N—ジ(炭化水素)—チオカルバモイル基」、 R^{al} 及び R^{bl} がヘテロ環基である基を「N, N—ジ(ヘテロ環)—チオカルバモイル基」、 R^{al} が炭化水素基であり R^{bl} がヘテロ環基である基を「N—炭化水素—N—ヘテロ環—チオカルバモイル基」、 R^{al} 及び R^{bl} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ—チオカルボニル基」と称する。

式 ($\omega-13A$) で表される基の中で、 R^{al} が炭化水素基である基を「N—炭化水素—スルファモイル基」、 R^{al} がヘテロ環基である基を「N—ヘテロ環—スルファモイル基」と称する。

式 ($\omega-14A$) で表される基の中で、 R^{al} 及び R^{bl} が炭化水素基である基を「N, N—ジ(炭化水素)—スルファモイル基」(具体例: N, N—ジメチルスルファモイル等の基)、 R^{al} 及び R^{bl} がヘテロ環基である基を「N, N—ジ(ヘテ

口環) スルファモイル基」、R^{al}が炭化水素基であり R^{bl}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル基」、R^{al}及びR^{bl}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルホニル基」(具体例: 1-ピロリルスルホニル等の基) と称する。

式 ($\omega-15A$) で表される基の中で、R^{al}が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイル基」、R^{al}がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイル基」と称する。

【0045】

式 ($\omega-16A$) で表される基の中で、R^{al}及びR^{bl}が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-スルフィナモイル基」、R^{al}及びR^{bl}がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-スルフィナモイル基」、R^{al}が炭化水素基であり R^{bl}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル基」、R^{al}及びR^{bl}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルフィニル基」と称する。

式 ($\omega-17A$) で表される基の中で、R^{al}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルホニル基」、R^{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルホニル基」と称する。

式 ($\omega-18A$) で表される基の中で、R^{al}が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルフィニル基」、R^{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルフィニル基」と称する。

式 ($\omega-19A$) で表される基の中で、R^{al}及びR^{bl}が炭化水素基である基を「O, O'-ジ(炭化水素)-ホスホノ基」、R^{al}及びR^{bl}がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ(ヘテロ環)-ホスホノ基」、R^{al}が炭化水素基であり R^{bl}がヘテロ環基である基を「O-炭化水素-O'-ヘテロ環-ホスホノ基」と称する。

式 ($\omega-20A$) で表される基の中で、R^{al}が炭化水素基である基を「炭化水素-スルホニル基」(具体例: メタンスルホニル、ベンゼンスルホニル等の基)、R^{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルホニル基」と称する。

式 ($\omega-21A$) で表される基の中で、R^{al}が炭化水素基である基を「炭化水素

ースルフィニル基」(具体例:メチルスルフィニル、ベンゼンスルフィニル等の基)、R^{al}がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルフィニル基」と称する。

【0046】

上記式 ($\omega-1A$) 乃至 ($\omega-21A$) で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ($\omega-1A$) で表される「炭化水素ーカルボニル基」としては、アルキルーカルボニル基、アルケニルーカルボニル基、アルキニルーカルボニル基、シクロアルキルーカルボニル基、シクロアルケニルーカルボニル基、シクロアルカンジエニルーカルボニル基、シクロアルキルーアルキルーカルボニル基等の脂肪族炭化水素ーカルボニル基; アリールーカルボニル基; アラルキルーカルボニル基; 架橋環式炭化水素ーカルボニル基; スピロ環式炭化水素ーカルボニル基; テルペン系炭化水素ーカルボニル基が挙げられる。以下、式 ($\omega-2A$) 乃至 ($\omega-21A$) で表される基も同様である。

上記式 ($\omega-1A$) 乃至 ($\omega-21A$) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ($\omega-1A$) で表される「ヘテロ環ーカルボニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールーカルボニル基、縮合多環式ヘテロアリールーカルボニル基、単環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニル基が挙げられる。以下、式 ($\omega-2A$) 乃至 ($\omega-21A$) で表される基も同様である。

上記式 ($\omega-10A$) 乃至 ($\omega-16A$) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

【0047】

本明細書において、ある官能基について「置換基を有していてもよい」という場合には、特に言及する場合を除き、その官能基が、化学的に可能な位置に1個又は2個以上の「置換基」を有する場合があることを意味する。官能基に存在する置換基の種類、置換基の個数、及び置換位置は特に限定されず、2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一であっても異なってもよい。官能基に存在する「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、オキシ基、チオキシ基、ニトロ基、ニトロソ基、シアノ基、イソシアノ基、シアナト基、チオシアナト基

、イソシアナト基、イソチオシアナト基、ヒドロキシ基、スルファニル基、カルボキシ基、スルファニルカルボニル基、オキサロ基、メソオキサロ基、チオカルボキシ基、ジチオカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルホ基、スルファモイル基、スルフィノ基、スルフィナモイル基、スルフェノ基、スルフェナモイル基、ホスホノ基、ヒドロキシホスホニル基、炭化水素基、ヘテロ環基、炭化水素-オキシ基、ヘテロ環-オキシ基、炭化水素-スルファニル基、ヘテロ環-スルファニル基、アシル基、アミノ基、ヒドラジノ基、ヒドラゾノ基、ジアゼニル基、ウレイド基、チオウレイド基、グアニジノ基、カルバモイミドイル基（アミジノ基）、アジド基、イミノ基、ヒドロキシアミノ基、ヒドロキシイミノ基、アミノオキシ基、ジアゾ基、セミカルバジノ基、セミカルバゾノ基、アロファニル基、ヒダントイル基、ホスファノ基、ホスホロソ基、ホスホ基、ボリル基、シリル基、スタニル基、セラニル基、オキシド基等を挙げることができる。

上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」が2個以上存在する場合、該2個以上の置換基は、それらが結合している原子と一緒になって環式基を形成してもよい。このような環式基には、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1ないし3種が1個以上含有されていてもよく、該環上には1個以上の置換基が存在していてもよい。該環は、単環式又は縮合多環式のいずれであってもよく、芳香族又は非芳香族のいずれであってもよい。

【0048】

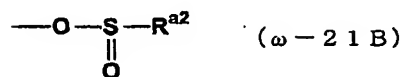
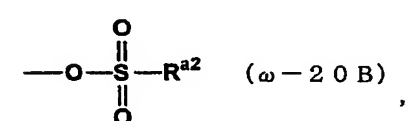
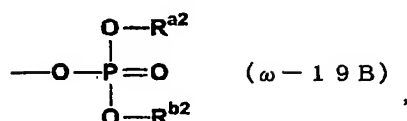
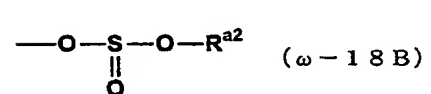
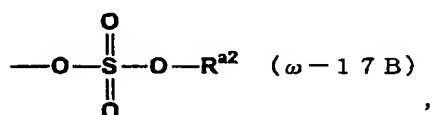
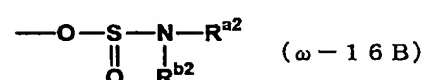
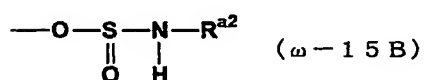
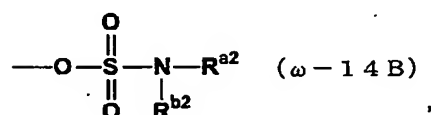
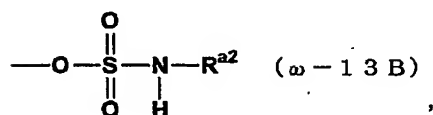
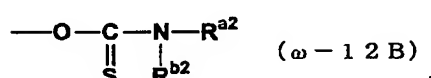
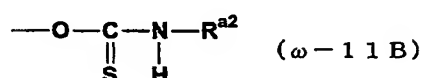
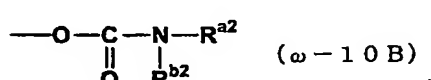
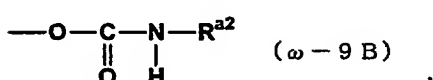
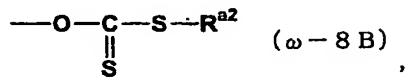
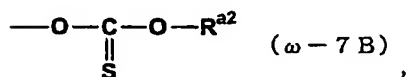
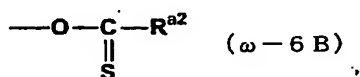
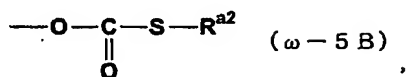
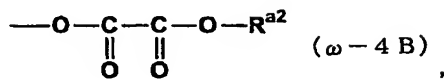
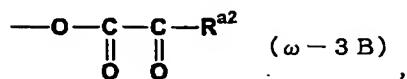
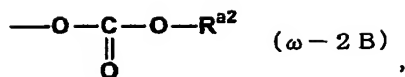
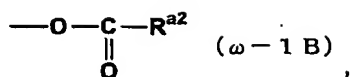
上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」は、該置換基上の化学的に可能な位置で、上記「置換基」によって置換されていてもよい。置換基の種類、置換基の個数、及び置換位置は特に限定されず、2個以上の置換基で置換される場合には、それらは同一であっても異なってもよい。そのような例として、例えば、ハロゲン化アルキル-カルボニル基（具体例：トリフルオロアセチル等の基）、ハロゲン化アルキル-スルホニル基（具体例：トリフルオロメタンスルホニル等の基）、アシル-オキシ基、アシル-スルファニル基、N-炭化水素基-アミノ基、N, N-ジ（炭化水素）-アミノ基、N-ヘテロ環-アミ

ノ基、N-炭化水素-N-ヘテロ環-アミノ基、アシル-アミノ基、ジ（アシル）-アミノ基等の基が挙げられる。また、上記「置換基」上での「置換」は複数次にわたって繰り返されてもよい。

【0049】

「アシル-オキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ホルミルオキシ基、グリオキシロイルオキシ基、チオホルミルオキシ基、カルバモイルオキシ基、チオカルバモイルオキシ基、スルファモイルオキシ基、スルフィナモイルオキシ基、カルボキシオキシ基、スルホオキシ基、ホスホノオキシ基、及び下記式：

【化4】



(式中、 R^{a2} 及び R^{b2} は、同一又は異なって、炭化水素基、又はヘテロ環基を表すか、あるいは R^{a2} 及び R^{b2} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基を表す)で表される基が挙げられる。

【0050】

上記「アシルーオキシ基」の定義において、

式($\omega-1 \text{ B}$)で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-

カルボニル-オキシ基」(具体例: アセトキシ、ベンゾイルオキシ等の基)、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-オキシ基」と称する。

式($\omega-2B$)で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-カルボニル-オキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-カルボニル-オキシ基」と称する。

式($\omega-3B$)で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-カルボニル-オキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-カルボニル-オキシ基」と称する。

式($\omega-4B$)で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-カルボニル-カルボニル-オキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-カルボニル-カルボニル-オキシ基」と称する。

式($\omega-5B$)で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-カルボニル-オキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-カルボニル-オキシ基」と称する。

式($\omega-6B$)で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-チオカルボニル-オキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

【0051】

式($\omega-7B$)で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-チオカルボニル-オキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式($\omega-8B$)で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-チオカルボニル-オキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式($\omega-9B$)で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-カルバモイル-オキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-カルバモイル-オキシ基」と称する。

式($\omega-10B$)で表される基の中で、 R^{a2} 及び R^{b2} が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-カルバモイル-オキシ基」、 R^{a2} 及び R^{b2} がヘテロ環

基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -カルバモイル-オキシ基」、R^{a2}が炭化水素基であり R^{b2}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイル-オキシ基」、R^{a2}及び R^{b2}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-カルボニル-オキシ基」と称する。

【0052】

式 ($\omega-11B$) で表される基の中で、R^{a2}が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイル-オキシ基」、R^{a2}がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイル-オキシ基」と称する。

式 ($\omega-12B$) で表される基の中で、R^{a2}及び R^{b2}が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -チオカルバモイル-オキシ基」、R^{a2}及び R^{b2}がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -チオカルバモイル-オキシ基」、R^{a2}が炭化水素基であり R^{b2}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイル-オキシ基」、R^{a2}及び R^{b2}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式 ($\omega-13B$) で表される基の中で、R^{a2}が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイル-オキシ基」、R^{a2}がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイル-オキシ基」と称する。

式 ($\omega-14B$) で表される基の中で、R^{a2}及び R^{b2}が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -スルファモイル-オキシ基」、R^{a2}及び R^{b2}がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -スルファモイル-オキシ基」、R^{a2}が炭化水素基であり R^{b2}がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル-オキシ基」、R^{a2}及び R^{b2}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルホニル-オキシ基」と称する。

【0053】

式 ($\omega-15B$) で表される基の中で、R^{a2}が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイル-オキシ基」、R^{a2}がヘテロ環基である基を「N-ヘテ

「ヘテロ環スルフィナモイルーオキシ基」と称する。

式 ($\omega-16B$) で表される基の中で、 R^{a2} 及び R^{b2} が炭化水素基である基を「 N, N -ジ (炭化水素) -スルフィナモイルーオキシ基」、 R^{a2} 及び R^{b2} がヘテロ環基である基を「 N, N -ジ (ヘテロ環) -スルフィナモイルーオキシ基」、 R^{a2} が炭化水素基であり R^{b2} がヘテロ環基である基を「 N -炭化水素- N -ヘテロ環スルフィナモイルーオキシ基」、 R^{a2} 及び R^{b2} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノスルフィニルーオキシ基」と称する。

式 ($\omega-17B$) で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシスルホニルーオキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシスルホニルーオキシ基」と称する。

式 ($\omega-18B$) で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシスルフィニルーオキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシスルフィニルーオキシ基」と称する。

【0054】

式 ($\omega-19B$) で表される基の中で、 R^{a2} 及び R^{b2} が炭化水素基である基を「 O, O' -ジ (炭化水素) -ホスホノーオキシ基」、 R^{a2} 及び R^{b2} がヘテロ環基である基を「 O, O' -ジ (ヘテロ環) -ホスホノーオキシ基」、 R^{a2} が炭化水素基であり R^{b2} がヘテロ環基である基を「 O -炭化水素置換- O' -ヘテロ環置換ホスホノーオキシ基」と称する。

式 ($\omega-20B$) で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-スルホニルーオキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルホニルーオキシ基」と称する。

式 ($\omega-21B$) で表される基の中で、 R^{a2} が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフィニルーオキシ基」、 R^{a2} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフィニルーオキシ基」と称する。

上記式 ($\omega-1B$) 乃至 ($\omega-21B$) で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ($\omega-1B$) で表される「炭化水素-カルボニルーオキシ基」としては、アルキル-カルボニル

ーオキシ基、アルケニル-カルボニル-オキシ基、アルキニル-カルボニル-オキシ基、シクロアルキル-カルボニル-オキシ基、シクロアルケニル-カルボニル-オキシ基、シクロアルカンジエニル-カルボニル-オキシ基、シクロアルキル-アルキル-カルボニル-オキシ基等の脂肪族炭化水素-カルボニル-オキシ基；アリール-カルボニル-オキシ基；アラルキル-カルボニル-オキシ基；架橋環式炭化水素-カルボニル-オキシ基；スピロ環式炭化水素-カルボニル-オキシ基；テルペン系炭化水素-カルボニル-オキシ基が挙げられる。以下、式 ($\omega-2B$) 乃至 ($\omega-21B$) で表される基も同様である。

【0055】

上記式 ($\omega-1B$) 乃至 ($\omega-21B$) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ($\omega-1B$) で表される「ヘテロ環-カルボニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリール-カルボニル基、縮合多環式ヘテロアリール-カルボニル基、単環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル基が挙げられる。以下、式 ($\omega-2B$) 乃至 ($\omega-21B$) で表される基も同様である。

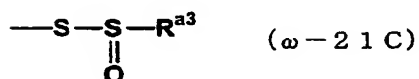
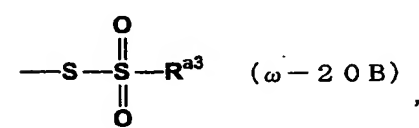
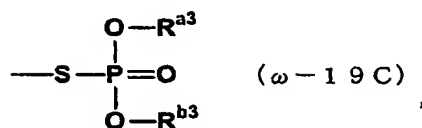
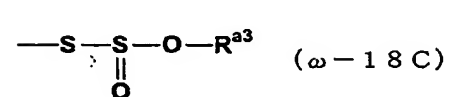
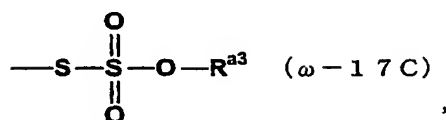
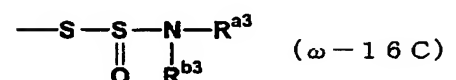
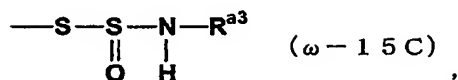
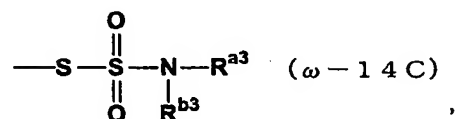
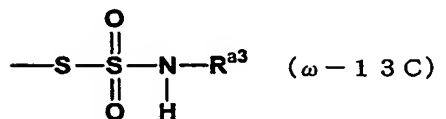
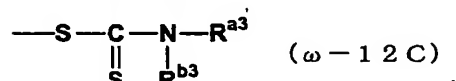
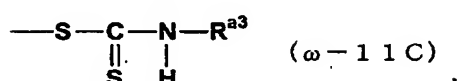
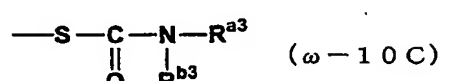
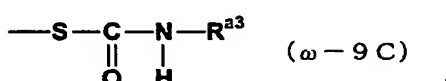
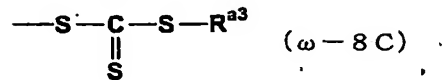
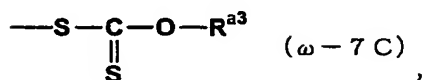
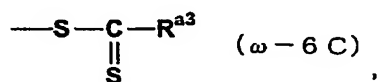
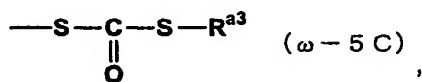
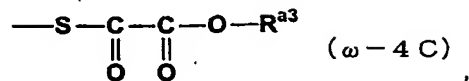
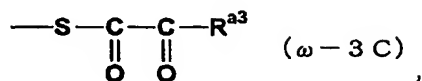
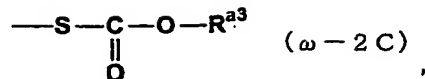
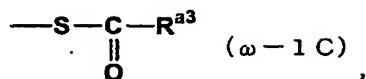
上記式 ($\omega-10B$) 乃至 ($\omega-16B$) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシル-オキシ基」、「炭化水素-オキシ基」、及び「ヘテロ環-オキシ基」を総称して、「置換オキシ基」と称する。また、これら「置換オキシ基」と「ヒドロキシ基」を総称して、「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」と称する。

【0056】

「アシル-スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ホルミルスルファニル基、グリオキシロイルスルファニル基、チオホルミルスルファニル基、カルバモイルスルファニル基、チオカルバモイルスルファニル基、スルファモイルスルファニル基、スルフィナモイルスルファニル基、カルボキシスルファニル基、スルホスルファニル基、ホスホノスルファニル基、及び下記式：

【化5】



(式中、 R^{a3} 及び R^{b3} は、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、あるいは R^{a3} 及び R^{b3} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す) で表される基が挙げられる。

【0057】

上記「アシルースルファニル基」の定義において、

式 ($\omega-1C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニルースルファニル基」と称する。

式 ($\omega-2C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニルースルファニル基」と称する。

式 ($\omega-3C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-カルボニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-カルボニルースルファニル基」と称する。

式 ($\omega-4C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニル-カルボニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニル-カルボニルースルファニル基」と称する。

式 ($\omega-5C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-カルボニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-カルボニルースルファニル基」と称する。

式 ($\omega-6C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-チオカルボニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-チオカルボニルースルファニル基」と称する。

式 ($\omega-7C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシチオカルボニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシチオカルボニルースルファニル基」と称する。

【0058】

式 ($\omega-8C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-チオカルボニルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-チオカルボニルースルファニル基」と称する。

式 ($\omega-9C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-カルバモイルースルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「N-ヘテ

「 ω -カルバモイルスルファニル基」と称する。

式 ($\omega-10C$) で表される基の中で、 R^{a3} 及び R^{b3} が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -カルバモイルスルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -カルバモイルスルファニル基」、 R^{a3} が炭化水素基であり R^{b3} がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイルスルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-カルボニル-スルファモイル基」と称する。

式 ($\omega-11C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイルスルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイルスルファニル基」と称する。

【0059】

式 ($\omega-12C$) で表される基の中で、 R^{a3} 及び R^{b3} が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -チオカルバモイルスルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -チオカルバモイルスルファニル基」、 R^{a3} が炭化水素基であり R^{b3} がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイルスルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-チオカルボニル-スルファニル基」と称する。

式 ($\omega-13C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイルスルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイルスルファニル基」と称する。

式 ($\omega-14C$) で表される基の中で、 R^{a3} 及び R^{b3} が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -スルファモイルスルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -スルファモイルスルフィニル基」、 R^{a3} が炭化水素基であり R^{b3} がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環スルファモイルスルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルホニル-スルファニル基」と称する。

式 ($\omega-15C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイル-スルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイル-スルファニル基」と称する。

【0060】

式 ($\omega-16C$) で表される基の中で、 R^{a3} 及び R^{b3} が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -スルフィナモイル-スルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -スルフィナモイル-スルファニル基」、 R^{a3} が炭化水素基であり R^{b3} がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル-スルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルファニル-スルファニル基」と称する。

式 ($\omega-17C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルホニル-スルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルホニル-スルファニル基」と称する。

式 ($\omega-18C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルフィニル-スルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルフィニル-スルファニル基」と称する。

式 ($\omega-19C$) で表される基の中で、 R^{a3} 及び R^{b3} が炭化水素基である基を「O, O'-ジ (炭化水素) -ホスホノ-スルファニル基」、 R^{a3} 及び R^{b3} がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ (ヘテロ環) -ホスホノ-スルファニル基」、 R^{a3} が炭化水素基であり R^{b3} がヘテロ環基である基を「O-炭化水素-O'-ヘテロ環-ホスホノ-スルファニル基」と称する。

【0061】

式 ($\omega-20C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-スルホニル-スルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルホニル-スルファニル基」と称する。

式 ($\omega-21C$) で表される基の中で、 R^{a3} が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフィニル-スルファニル基」、 R^{a3} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフィニル-スルファニル基」と称する。

上記式 ($\omega-1C$) 乃至 ($\omega-21C$) で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ($\omega-1C$) で表される「炭化水素-カルボニル-スルファニル基」としては、アルキル-カルボニル-スルファニル基、アルケニル-カルボニル-スルファニル基、アルキニル-カルボニル-スルファニル基、シクロアルキル-カルボニル-スルファニル基、シクロアルケニル-カルボニル-スルファニル基、シクロアルカンジエニル-カルボニル-スルファニル基、シクロアルキル-アルキル-カルボニル-スルファニル基等の脂肪族炭化水素-カルボニル-スルファニル基；アリール-カルボニル-スルファニル基；アラルキル-カルボニル-スルファニル基；架橋環式炭化水素-カルボニル-スルファニル基；スピロ環式炭化水素-カルボニル-スルファニル基；テルペン系炭化水素-カルボニル-スルファニル基が挙げられる。以下、式 ($\omega-2C$) 乃至 ($\omega-21C$) で表される基も同様である。

【0062】

上記式 ($\omega-1C$) 乃至 ($\omega-21C$) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ($\omega-1C$) で表される「ヘテロ環-カルボニル-スルファニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリール-カルボニル-スルファニル基、縮合多環式ヘテロアリール-カルボニル-スルファニル基、単環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル-スルファニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル-スルファニル基が挙げられる。以下、式 ($\omega-2C$) 乃至 ($\omega-21C$) で表される基も同様である。

上記式 ($\omega-10C$) 乃至 ($\omega-16C$) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシル-スルファニル基」、「炭化水素-スルファニル基」、及び「ヘテロ環-スルファニル基」を総称して、「置換スルファニル基」と称する。また、これら「置換スルファニル基」と「スルファニル基」を総称して、「置換基を有していてもよいスルファニル基」と称する。

「N-炭化水素-アミノ基」としては、「アミノ基」の1つの水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、例えば、N-アルキル-アミノ基、N-アルケニル-アミノ基、N-アルキニル-アミノ基、N-シクロアルキル-アミ

ノ基、N-シクロアルキル-アルキル-アミノ基、N-アリール-アミノ基、N-アラルキル-アミノ基等が挙げられる。

【0063】

「N-アルキル-アミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、(2-メチルブチル)アミノ、(1-メチルブチル)アミノ、ネオペンチルアミノ、(1, 2-ジメチルプロピル)アミノ、(1-エチルプロピル)アミノ、n-ヘキシルアミノ、(4-メチルペンチル)アミノ、(3-メチルペンチル)アミノ、(2-メチルペンチル)アミノ、(1-メチルペンチル)アミノ、(3, 3-ジメチルブチル)アミノ、(2, 2-ジメチルブチル)アミノ、(1, 1-ジメチルブチル)アミノ、(1, 2-ジメチルブチル)アミノ、(1, 3-ジメチルブチル)アミノ、(2, 3-ジメチルブチル)アミノ、(2-エチルブチル)アミノ、(1-エチルブチル)アミノ、(1-エチル-1-メチルプロピル)アミノ、n-ヘプチルアミノ、n-オクチルアミノ、n-ニルアミノ、n-デシルアミノ、n-ウンデシルアミノ、n-ドデシルアミノ、n-トリデシルアミノ、n-テトラデシルアミノ、n-ペンタデシルアミノ等のC₁~C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルキル-アミノ基が挙げられる。

【0064】

「N-アルケニル-アミノ基」としては、例えば、ビニルアミノ、(プロパー1-エン-1-イル)アミノ、アリルアミノ、イソプロペニルアミノ、(ブター1-エン-1-イル)アミノ、(ブター2-エン-1-イル)アミノ、(ブター3-エン-1-イル)アミノ、(2-メチルプロパー2-エン-1-イル)アミノ、(1-メチルプロパー2-エン-1-イル)アミノ、(ペンター1-エン-1-イル)アミノ、(ペンター2-エン-1-イル)アミノ、(ペンター3-エン-1-イル)アミノ、(ペンター4-エン-1-イル)アミノ、(3-メチルブター2-エン-1-イル)アミノ、(3-メチルブター3-エン-1-イル)アミノ、(ヘキサー1-エン-1-イル)アミノ、(ヘキサー2-エン-1-イル)アミノ、(ヘキサー3-エン-1-イル)アミノ、(ヘキサー4-エン-1-

イル) アミノ、(ヘキサ-5-エン-1-イル) アミノ、(4-メチルペンター3-エン-1-イル) アミノ、(4-メチルペンター3-エン-1-イル) アミノ、(ヘプター1-エン-1-イル) アミノ、(ヘプター6-エン-1-イル) アミノ、(オクター1-エン-1-イル) アミノ、(オクター7-エン-1-イル) アミノ、(ノナ-1-エン-1-イル) アミノ、(ノナ-8-エン-1-イル) アミノ、(デカ-1-エン-1-イル) アミノ、(デカ-9-エン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-10-エン-1-イル) アミノ、(ドデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(ドデカ-11-エン-1-イル) アミノ、(トリデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(トリデカ-12-エン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-13-エン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-14-エン-1-イル) アミノ等のC₂~C₁₅の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルケニル-アミノ基が挙げられる。

【0065】

「N-アルキニル-アミノ基」としては、例えば、エチニルアミノ、(プロパー1-イン-1-イル) アミノ、(プロパー2-イン-1-イル) アミノ、(ブター1-イン-1-イル) アミノ、(ブター3-イン-1-イル) アミノ、(1-メチルプロパー2-イン-1-イル) アミノ、(ペンター1-イン-1-イル) アミノ、(ペンター4-イン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-1-イン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-5-イン-1-イル) アミノ、(ヘプター1-イン-1-イル) アミノ、(ヘプター6-イン-1-イル) アミノ、(オクター1-イン-1-イル) アミノ、(オクター7-イン-1-イル) アミノ、(ノナ-1-イン-1-イル) アミノ、(ノナ-8-イン-1-イル) アミノ、(デカ-1-イン-1-イル) アミノ、(デカ-9-イン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-10-イン-1-イル) アミノ、(ドデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(ドデカ-11-イン-1-イル) アミノ、(トリデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(トリデカ-12-イン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-13-イン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ

ー14-イン-1-イル) アミノ等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルキル-アミノ基が挙げられる。

「N-シクロアルキル-アミノ基」としては、例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロヘプチルアミノ、シクロオクチルアミノ等の $C_3 \sim C_8$ のN-シクロアルキル-アミノ基が挙げられる。

【0066】

「N-シクロアルキル-アルキル-アミノ基」としては、例えば、(シクロプロピルメチル) アミノ、(1-シクロプロピルエチル) アミノ、(2-シクロプロピルエチル) アミノ、(3-シクロプロピルプロピル) アミノ、(4-シクロプロピルブチル) アミノ、(5-シクロプロピルペンチル) アミノ、(6-シクロプロピルヘキシル) アミノ、(シクロブチルメチル) アミノ、(シクロペンチルメチル) アミノ、(シクロブチルメチル) アミノ、(シクロペンチルメチル) アミノ、(シクロヘキシルメチル) アミノ、(2-シクロヘキシルエチル) アミノ、(3-シクロヘキシルプロピル) アミノ、(4-シクロヘキシルブチル) アミノ、(シクロヘプチルメチル) アミノ、(シクロオクチルメチル) アミノ、(6-シクロオクチルヘキシル) アミノ等の $C_4 \sim C_{14}$ のN-シクロアルキル-アルキル-アミノ基が挙げられる。

「N-アリール-アミノ基」としては、例えば、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ、アントリルアミノ、フェナントリルアミノ、アセナフチレニルアミノ等の $C_6 \sim C_{14}$ のN-モノ-アリールアミノ基が挙げられる。

「N-アラルキル-アミノ基」としては、例えば、ベンジルアミノ、(1-ナフチルメチル) アミノ、(2-ナフチルメチル) アミノ、(アントラセニルメチル) アミノ、(フェナントレニルメチル) アミノ、(アセナフチレニルメチル) アミノ、(ジフェニルメチル) アミノ、(1-フェネチル) アミノ、(2-フェネチル) アミノ、(1-(1-ナフチル) エチル) アミノ、(1-(2-ナフチル) エチル) アミノ、(2-(1-ナフチル) エチル) アミノ、(2-(2-ナフチル) エチル) アミノ、(3-フェニルプロピル) アミノ、(3-(1-ナフチル

ル) プロピル) アミノ、(3-(2-ナフチル) プロピル) アミノ、(4-フェニルブチル) アミノ、(4-(1-ナフチル) ブチル) アミノ、(4-(2-ナフチル) ブチル) アミノ、(5-フェニルペンチル) アミノ、(5-(1-ナフチル) ペンチル) アミノ、(5-(2-ナフチル) ペンチル) アミノ、(6-フェニルヘキシル) アミノ、(6-(1-ナフチル) ヘキシル) アミノ、(6-(2-ナフチル) ヘキシル) アミノ等のC₇~C₁₆のN-アラルキル-アミノ基が挙げられる。

【0067】

「N, N-ジ(炭化水素)-アミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、例えば、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N, N-ジ-n-プロピルアミノ、N, N-ジイソプロピルアミノ、N-アリル-N-メチルアミノ、N-(プロパー2-イン-1-イル)-N-メチルアミノ、N, N-ジシクロヘキシルアミノ、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ、N-シクロヘキシルメチルアミノ-N-メチルアミノ、N, N-ジフェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、N, N-ジベンジルアミノ、N-ベンジル-N-メチルアミノ等の基が挙げられる。

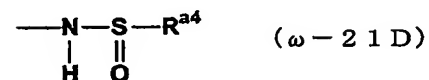
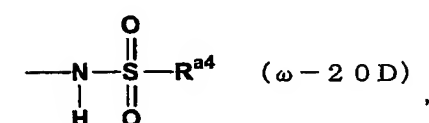
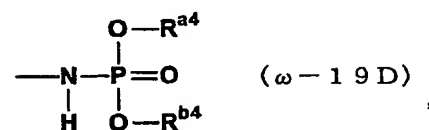
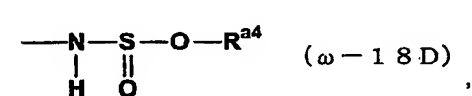
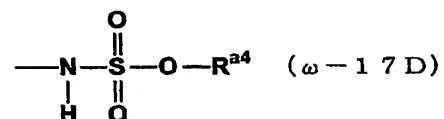
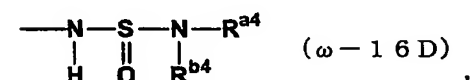
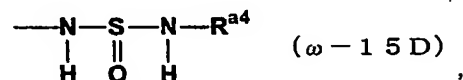
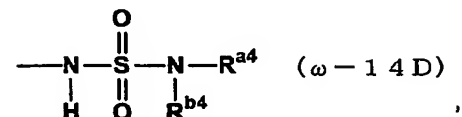
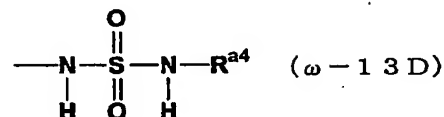
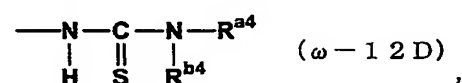
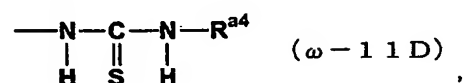
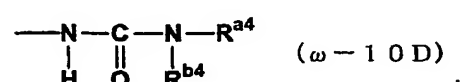
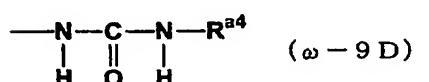
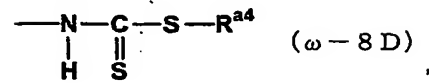
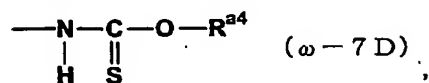
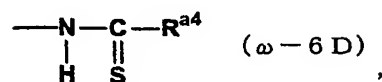
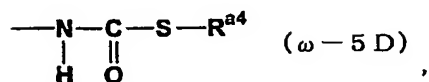
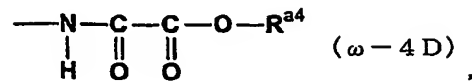
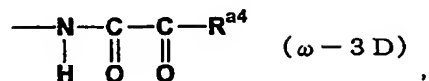
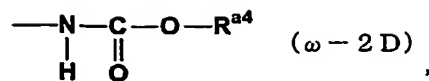
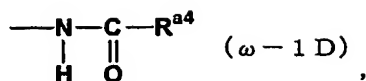
「N-ヘテロ環-アミノ基」としては、「アミノ基」の1つ水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、例えば、(3-ピロリジニル) アミノ、(4-ピペリジニル) アミノ、(2-テトラヒドロピラニル) アミノ、(3-インドリニル) アミノ、(4-クロマニル) アミノ、(3-チエニル) アミノ、(3-ピリジニル) アミノ、(3-キノリル) アミノ、(5-インドリル) アミノ等の基が挙げられる。

「N-炭化水素-N-ヘテロ環-アミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、「炭化水素基」及び「ヘテロ環基」で1つずつ置換された基が挙げられ、例えば、N-メチル-N-(4-ピペリジニル) アミノ、N-(4-クロマニル)-N-メチルアミノ、N-メチル-N-(3-チエニル) アミノ、N-メチル-N-(3-ピリジニル) アミノ、N-メチル-N-(3-キノリル) アミノ等の基が挙げられる。

【0068】

「アシルーアミノ基」としては、「アミノ基」の1つの水素原子が、「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ホルミルアミノ基、グリオキシロイルアミノ基、チオホルミルアミノ基、カルバモイルアミノ基、チオカルバモイルアミノ基、スルファモイルアミノ基、スルフィナモイルアミノ基、カルボキシアミノ基、スルホアミノ基、ホスホノアミノ基、及び下記式：

【化 6】



(式中、 R^{a4} 及び R^{b4} は、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、あるいは R^{a4} 及び R^{b4} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す) で表される基が挙げられる。

【0069】

上記「アシルーアミノ基」の定義において、

式 ($\omega-1D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニルーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-2D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-3D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニルーカルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-4D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニルーカルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-5D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニルーカルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-6D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素-チオカルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-チオカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-7D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシチオカルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシチオカルボニルーアミノ基」と称する。

【0070】

式 ($\omega-8D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニルーチオカルボニルーアミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニルーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-9D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-カルバモイル基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-カルバモイル-アミノ基」と称する。

式 ($\omega-10D$) で表される基の中で、 R^{a4} 及び R^{b4} が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -カルバモイル-アミノ基」、 R^{a4} 及び R^{b4} がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -カルバモイル-アミノ基」、 R^{a4} が炭化水素基であり R^{b4} がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイル-アミノ基」、 R^{a4} 及び R^{b4} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-カルボニル-アミノ基」と称する。

式 ($\omega-11D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイル-アミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイル-アミノ基」と称する。

式 ($\omega-12D$) で表される基の中で、 R^{a4} 及び R^{b4} が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -チオカルバモイル-アミノ基」、 R^{a4} 及び R^{b4} がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -チオカルバモイル-アミノ基」、 R^{a4} が炭化水素基であり R^{b4} がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイル-アミノ基」、 R^{a4} 及び R^{b4} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-チオカルボニル-アミノ基」と称する。

【0071】

式 ($\omega-13D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイル-アミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイル-アミノ基」と称する。

式 ($\omega-14D$) で表される基の中で、 R^{a4} 及び R^{b4} が炭化水素基である基を「ジ (炭化水素) スルファモイル-アミノ基」、 R^{a4} 及び R^{b4} がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) スルファモイル-アミノ基」、 R^{a4} が炭化水素基であり R^{b4} がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル-アミノ基」、 R^{a4} 及び R^{b4} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルホニル-アミノ基」と称する。

式 ($\omega-15D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「N-炭化

水素－スルフィナモイル－アミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「N－ヘテロ環－スルフィナモイル－アミノ基」と称する。；式 ($\omega-16D$) で表される基の中で、 R^{a4} 及び R^{b4} が炭化水素基である基を「N, N－ジ (炭化水素)－スルフィナモイル－アミノ基」、 R^{a4} 及び R^{b4} がヘテロ環基である基を「N, N－ジ (ヘテロ環)－スルフィナモイル－アミノ基」、 R^{a4} が炭化水素基であり R^{b4} がヘテロ環基である基を「N－炭化水素－N－ヘテロ環－スルフィナモイル－アミノ基」、 R^{a4} 及び R^{b4} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ－スルフィニル－アミノ基」と称する。

式 ($\omega-17D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素－オキシ－スルホニル－アミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環－オキシ－スルホニル－アミノ基」と称する。

式 ($\omega-18D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素－オキシ－スルフィニル－アミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環－オキシ－スルフィニル－アミノ基」と称する。

【0072】

式 ($\omega-19D$) で表される基の中で、 R^{a4} 及び R^{b4} が炭化水素基である基を「O, O'－ジ (炭化水素)－ホスホノ－アミノ基」、 R^{a4} 及び R^{b4} がヘテロ環基である基を「O, O'－ジ (ヘテロ環)－ホスホノ－アミノ基」、 R^{a4} が炭化水素基であり R^{b4} がヘテロ環基である基を「O－炭化水素－O'－ヘテロ環－ホスホノ－アミノ基」と称する。

式 ($\omega-20D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素－スルホニル－アミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環－スルホニル－アミノ基」と称する。

式 ($\omega-21D$) で表される基の中で、 R^{a4} が炭化水素基である基を「炭化水素－スルフィニル－アミノ基」、 R^{a4} がヘテロ環基である基を「ヘテロ環－スルフィニル－アミノ基」と称する。

上記式 ($\omega-1D$) 乃至 ($\omega-21D$) で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ($\omega-1D$) で表される「炭化水素－カルボニル－アミノ基」としては、アルキル－カルボニル

ーアミノ基、アルケニルーカルボニルーアミノ基、アルキニルーカルボニルーアミノ基、シクロアルキルーカルボニルーアミノ基、シクロアルケニルーカルボニルーアミノ基、シクロアルカンジエニルーカルボニルーアミノ基、シクロアルキルーアルキルーカルボニルーアミノ基等の脂肪族炭化水素ーカルボニルーアミノ基；アリールーカルボニルーアミノ基；アラルキルーカルボニルーアミノ基；架橋環式炭化水素ーカルボニルーアミノ基；スピロ環式炭化水素ーカルボニルーアミノ基；テルペン系炭化水素ーカルボニルーアミノ基が挙げられる。以下、式 ($\omega-2D$) 乃至 ($\omega-21D$) で表される基も同様である。

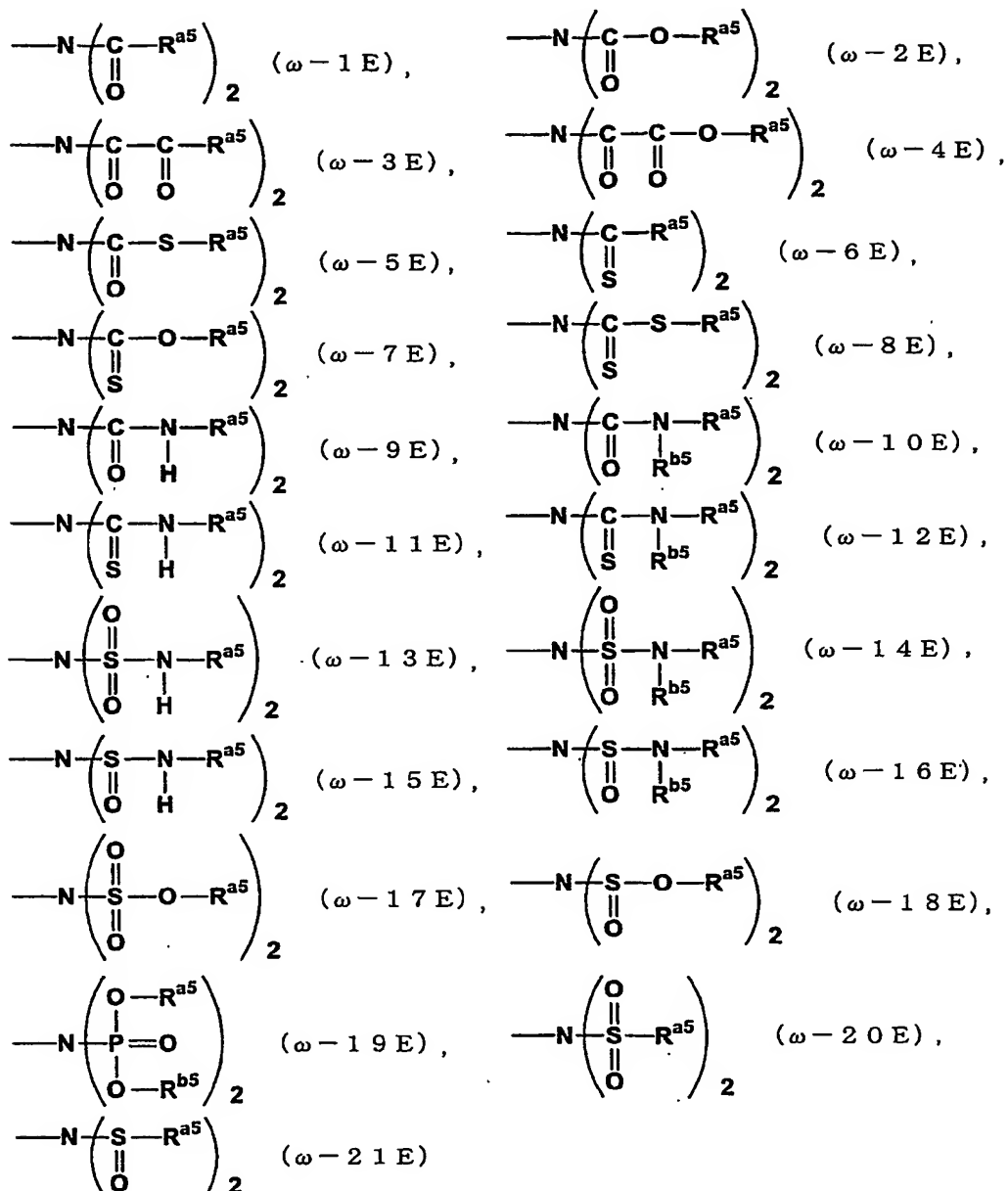
上記式 ($\omega-1D$) 乃至 ($\omega-21D$) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ($\omega-1D$) で表される「ヘテロ環ーカルボニルーアミノ基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールーカルボニルーアミノ基、縮合多環式ヘテロアリールーカルボニルーアミノ基、単環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニルーアミノ基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニルーアミノ基が挙げられる。以下、式 ($\omega-2D$) 乃至 ($\omega-21D$) で表される基も同様である。

上記式 ($\omega-10D$) 乃至 ($\omega-16D$) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

【0073】

「ジ (アシル) ーアミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、上記「置換基を有していてもよい」の「置換基」の定義における「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ジ (ホルミル) ーアミノ基、ジ (グリオキシロイル) ーアミノ基、ジ (チオホルミル) ーアミノ基、ジ (カルバモイル) ーアミノ基、ジ (チオカルバモイル) ーアミノ基、ジ (スルファモイル) ーアミノ基、ジ (スルフィナモイル) ーアミノ基、ジ (カルボキシ) ーアミノ基、ジ (スルホ) ーアミノ基、ジ (ホスホノ) ーアミノ基、及び下記式：

【化 7】



(式中、R^{a5}及びR^{b5}は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、あるいはR^{a5}及びR^{b5}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す) で表される基があげられる

【0074】

上記「ジ(アシル)ーアミノ基」の定義において、

式(ω-1 E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素

ーカルボニル)ーアミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-2E$) で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ーオキシーカルボニル)ーアミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ーオキシーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-3E$) で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ーカルボニルーカルボニル)ーアミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ーカルボニルーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-4E$) で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ーオキシーカルボニルーカルボニル)ーアミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ーオキシーカルボニルーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-5E$) で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ースルファニルーカルボニル)ーアミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ースルファニルーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-6E$) で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ーチオカルボニル)ーアミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ーチオカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-7E$) で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ーオキシーチオカルボニル)ーアミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ーオキシーチオカルボニル)ーアミノ基」と称する。

【0075】

式 ($\omega-8E$) で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素ースルファニルーチオカルボニル)ーアミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環ースルファニルーチオカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-9E$) で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス (Nー炭化水素ーカルバモイル) アミノ基」、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス (Nーヘテロ環ーカルバモイル)ーアミノ基」と称する。

式 ($\omega-10E$) で表される基で、R^{a5}及びR^{b5}が炭化水素基である基を「ビス

〔N, N-ジ(炭化水素)ーカルバモイル〕ーアミノ基〕、R^{a5}及びR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス〔N, N-ジ(ヘテロ環)ーカルバモイル〕ーアミノ基〕、R^{a5}が炭化水素基でありR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス(Nー炭化水素ーNーヘテロ環ーカルバモイル)ーアミノ基〕、R^{a5}及びR^{b5}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス(環状アミノーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式(ω-11E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(Nー炭化水素ーチオカルバモイル)ーアミノ基〕、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(Nーヘテロ環ーチオカルバモイル)ーアミノ基」と称する。

【0076】

式(ω-12E)で表される基で、R^{a5}及びR^{b5}が炭化水素基である基を「ビス〔N, N-ジ(炭化水素)ーチオカルバモイル〕ーアミノ基〕、R^{a5}及びR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス〔N, N-ジ(ヘテロ環)ーチオカルバモイル〕ーアミノ基〕、R^{a5}が炭化水素基でありR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス(Nー炭化水素ーNーヘテロ環ーチオカルバモイル)ーアミノ基〕、R^{a5}及びR^{b5}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス(環状アミノーチオカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式(ω-13E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(Nー炭化水素ースルファモイル)ーアミノ基〕、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス(Nーヘテロ環ースルファモイル)ーアミノ基」と称する。

式(ω-14E)で表される基で、R^{a5}及びR^{b5}が炭化水素基である基を「ビス〔N, N-ジ(炭化水素)ースルファモイル〕ーアミノ基〕、R^{a5}及びR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス〔N, N-ジ(ヘテロ環)ースルファモイル〕ーアミノ基〕、R^{a5}が炭化水素基でありR^{b5}がヘテロ環基である基を「ビス(Nー炭化水素ーNーヘテロ環ースルファモイル)ーアミノ基〕、R^{a5}及びR^{b5}が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス(環状アミノースルホニル)ーアミノ基」と称する。

式(ω-15E)で表される基で、R^{a5}が炭化水素基である基を「ビス(Nー炭化水素ースルフィナモイル)ーアミノ基〕、R^{a5}がヘテロ環基である基を「ビス

(N-ヘテロ環-スルフィナモイル)-アミノ基」と称する。

【0077】

式 ($\omega-16E$) で表される基で、 R^{a5} 及び R^{b5} が炭化水素基である基を「ビス [N, N-ジ (炭化水素)-スルフィナモイル]-アミノ基」、 R^{a5} 及び R^{b5} がヘテロ環基である基を「ビス [N, N-ジ (ヘテロ環)-スルフィナモイル]-アミノ基」、 R^{a5} が炭化水素基であり R^{b5} がヘテロ環基である基を「ビス (N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル)-アミノ基」、 R^{a5} 及び R^{b5} が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス (環状アミノ-スルフィニル)-アミノ基」と称する。

式 ($\omega-17E$) で表される基で、 R^{a5} が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素-オキシ-スルホニル)-アミノ基」、 R^{a5} がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環-オキシ-スルホニル)-アミノ基」と称する。

式 ($\omega-18E$) で表される基で、 R^{a5} が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素-オキシ-スルフィニル)-アミノ基」、 R^{a5} がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環-オキシ-スルフィニル)-アミノ基」と称する。

式 ($\omega-19E$) で表される基で、 R^{a5} 及び R^{b5} が炭化水素基である基を「ビス [O, O'-ジ (炭化水素)-ホスホノ]-アミノ基」、 R^{a5} 及び R^{b5} がヘテロ環基である基を「ビス [O, O'-ジ (ヘテロ環)-ホスホノ]-アミノ基」、 R^{a5} が炭化水素基であり R^{b5} がヘテロ環基である基を「ビス (O-炭化水素-O'-ヘテロ環-ホスホノ)-アミノ基」と称する。

式 ($\omega-20E$) で表される基で、 R^{a5} が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素-スルホニル)-アミノ基」、 R^{a5} がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環-スルホニル)-アミノ基」と称する。

【0078】

式 ($\omega-21E$) で表される基で、 R^{a5} が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素-スルフィニル)-アミノ基」、 R^{a5} がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環-スルフィニル)-アミノ基」と称する。

上記式 ($\omega-1E$) 乃至 ($\omega-21E$) で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ($\omega-1E$) で

表される「ビス（炭化水素－カルボニル）－アミノ基」としては、ビス（アルキル－カルボニル）－アミノ基、ビス（アルケニル－カルボニル）－アミノ基、ビス（アルキニル－カルボニル）－アミノ基、ビス（シクロアルキル－カルボニル）－アミノ基、ビス（シクロアルケニル－カルボニル）－アミノ基、ビス（シクロアルカンジエニル－カルボニル）－アミノ基、ビス（シクロアルキル－アルキル－カルボニル）－アミノ基等のビス（脂肪族炭化水素－カルボニル）－アミノ基；ビス（アリール－カルボニル）－アミノ基；ビス（アラルキル－カルボニル）－アミノ基；ビス（架橋環式炭化水素－カルボニル）－アミノ基；ビス（スピロ環式炭化水素－カルボニル）－アミノ基；ビス（テルペン系炭化水素－カルボニル）－アミノ基が挙げられる。以下、式（ $\omega-2E$ ）乃至（ $\omega-21E$ ）で表される基も同様である。

【0079】

上記式（ $\omega-1E$ ）乃至（ $\omega-21E$ ）で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式（ $\omega-1E$ ）で表される「ビス（ヘテロ環－カルボニル）－アミノ基」としては、例えば、ビス（単環式ヘテロアリール－カルボニル）－アミノ基、ビス（縮合多環式ヘテロアリール－カルボニル）－アミノ基、ビス（単環式非芳香族ヘテロ環－カルボニル）アミノ基、ビス（縮合多環式非芳香族ヘテロ環－カルボニル）－アミノ基が挙げられる。以下、式（ $\omega-2E$ ）乃至（ $\omega-21E$ ）で表される基も同様である。

上記式（ $\omega-10E$ ）乃至（ $\omega-16E$ ）で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシル－アミノ基」及び「ジ（アシル）－アミノ基」を総称して、「アシル置換アミノ基」と称する。また、上記「N－炭化水素－アミノ基」、「N，N－ジ（炭化水素）－アミノ基」、「N－ヘテロ環－アミノ基」、「N－炭化水素－N－ヘテロ環－アミノ基」、「環状アミノ基」、「アシル－アミノ基」、及び「ジ（アシル）－アミノ基」を総称して、「置換アミノ基」と称する。

【0080】

以下、上記一般式（I）で表される化合物について具体的に説明する。

上記一般式 (I) において、A としては、水素原子又はアセチル基を挙げることができ、好適には水素原子である。

環 Z の定義における「置換基を有していてもよいアレーン」の「アレーン」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素が挙げられ、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アンラセン環、フェナントレン環、アセナフチレン環等が挙げられる。好適には、ベンゼン環、ナフタレン環等の C₆~C₁₀ のアレーンであり、さらに好適には、ベンゼン環及びナフタレン環であり、最も好適には、ベンゼン環である。

環 Z の定義における「置換基を有していてもよいヘテロアレーン」の「ヘテロアレーン」としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む単環式又は縮合多環式芳香族複素環が挙げられ、例えば、フラン環、チオフェン環、ピロール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、1, 2, 3-オキサジアゾール環、1, 2, 3-チアジアゾール環、1, 2, 3-トリアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、1, 2, 3-トリアジン環、1, 2, 4-トリアジン環、1H-アゼピン環、1, 4-オキセピン環、1, 4-チアゼピン環、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環、ベンゾ [b] チオフェン環、ベンゾ [c] チオフェン環、インドール環、2H-イソインドール環、1H-インダゾール環、2H-インダゾール環、ベンゾオキサゾール環、1, 2-ベンゾイソオキサゾール環、2, 1-ベンゾイソオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、1, 2-ベンゾイソチアゾール環、2, 1-ベンゾイソチアゾール環、1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール環、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール環、1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール環、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール環、1H-ベンゾトリアゾール環、2H-ベンゾトリアゾール環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、1H-1, 5-ベンゾジアゼピン環、カルバゾール環、 α -カルボリン環、 β -カルボリン環、 γ -カルボリン環、アクリジン環、フェノキサジン環、フェノチアジン環、フェナジン環、フェナントリジン環、フェナントロリン環

、チアントレン環、インドリジン環、フェノキサチイン環等の5ないし14員の単環式又は縮合多環式芳香族複素環が挙げられる。好適には、5ないし13員の単環式又は縮合多環式芳香族複素環であり、さらに好適には、チオフェン環、ピリジン環、インドール環、キノキサリン環、及びカルバゾール環である。

【0081】

環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられ、環Zが、「式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-CONH-E（式中、Eは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環」である場合、該置換基としては、最も好適には、ハロゲン原子である。

Eとしては、2, 5-ジ置換若しくは3, 5-ジ置換フェニル基、又は置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、①式（I）中の-CONH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く）を挙げることができる。

【0082】

Eの定義における「2, 5-ジ置換フェニル基」及び「3, 5-ジ置換フェニル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。Eが「2, 5-ジ置換フェニル基」又は「3, 5-ジ置換フェニル基」である場合、好適には、該フェニル基上の2個の置換基のうち少なくとも1つがトリフルオロメチル基であるフェニル基であり、最も好適には、3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基である。

Eの定義における「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基（ただし、該ヘテロアリール基が、①式（I）中の-CONH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾ

ールー2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾールー2-イル基である場合を除く)」の「ヘテロアリール基」としては、上記「ヘテロ環基」の定義における「単環式ヘテロアリール基」及び「縮合多環式ヘテロアリール基」と同様の基が挙げられる。Eが「置換基を有していてもよい単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基(ただし、該ヘテロアリール基が、①式(I)中の-CONH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾールー2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾールー2-イル基である場合を除く)」である場合、好適には、5ないし10員のヘテロアリール基であり、最も好適には、5員の単環式ヘテロアリール基である。

【0083】

上記一般式(I)で表される化合物は塩を形成することができる。薬理学的に許容される塩としては、酸性基が存在する場合には、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、又はアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩をあげることができる。塩基性基が存在する場合には、例えば、塩酸塩、臭酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、あるいはメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、乳酸塩等の有機酸塩をあげることができる。グリシンなどのアミノ酸と塩を形成する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、薬学的に許容される塩も好適に用いることができる。

【0084】

上記一般式(I)で表される化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、上記のいずれの物質を用いてもよい。さらに一般式(I)で表される化合物は1以上の不斉炭素を有する場合があり、光学活性体やジアステレオマーなどの立体異性体として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の立体異性体、光学対掌体又はジアステレオマーの任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。

また、一般式 (I) で表される化合物が例えば 2-ヒドロキシピリジン構造を有する場合、その互変異性体 (t a u t o m e r) である 2-ピリドン構造として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の互変異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。また、一般式 (I) で表される化合物がオレフィン性の二重結合を有する場合には、その配置は Z 配置又は E 配置のいずれでもよく、本発明の医薬の有効成分としてはいずれかの配置の幾何異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。

【0085】

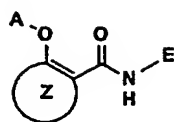
本発明の医薬の有効成分として一般式 (I) に包含される化合物を以下に例示するが、本発明の医薬の有効成分は下記の化合物に限定されることはない。

なお、下記表において用いられる略語の意味は下記の通りである。

Me : メチル基、Et : エチル基。

【0086】

【化 8】



| 化合物番号 | | E |
|-------|--|---|
| 1 | | |
| 2 | | |
| 3 | | |
| 4 | | |
| 5 | | |
| 6 | | |
| 7 | | |

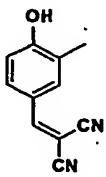
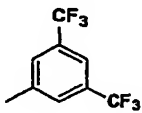
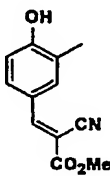
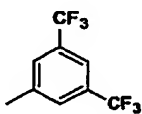
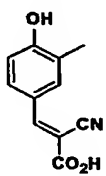
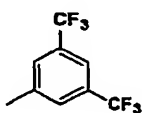
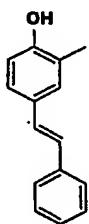
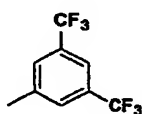
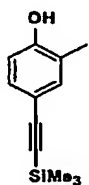
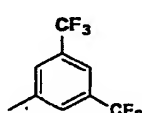
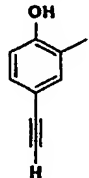
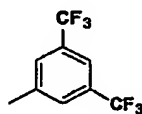
【0087】

【化9】

| | | |
|----|--|--|
| 8 | | |
| 9 | | |
| 10 | | |
| 11 | | |
| 12 | | |
| 13 | | |
| 14 | | |
| 15 | | |


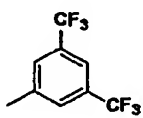
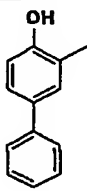
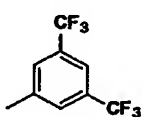
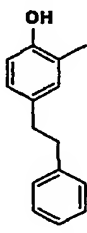
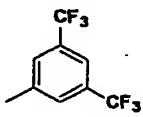
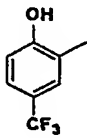
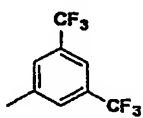
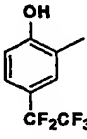
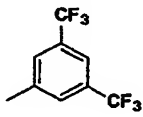
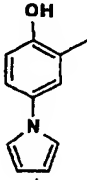
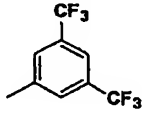
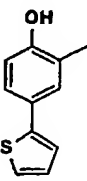
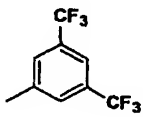
【0088】

【化10】

| | | |
|----|---|---|
| 16 |  |  |
| 17 |  |  |
| 18 |  |  |
| 19 |  |  |
| 20 |  |  |
| 21 |  |  |

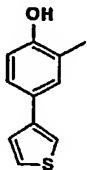
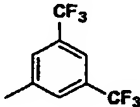
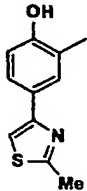
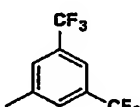
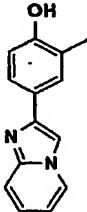
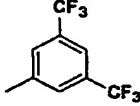
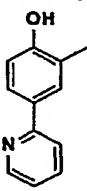
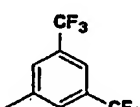
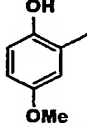
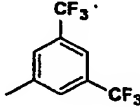
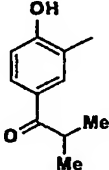
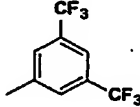
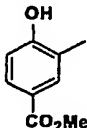
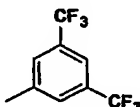
【0089】

【化11】

| | | |
|----|---|---|
| 22 |  |  |
| 23 |  |  |
| 24 |  |  |
| 25 |  |  |
| 26 |  |  |
| 27 |  |  |
| 28 |  |  |

【0090】

【化12】

| | | |
|----|---|---|
| 29 |  |  |
| 30 |  |  |
| 31 |  |  |
| 32 |  |  |
| 33 |  |  |
| 34 |  |  |
| 35 |  |  |

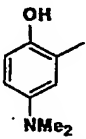
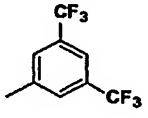
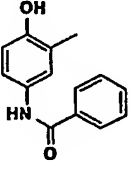
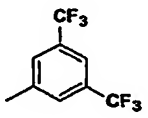
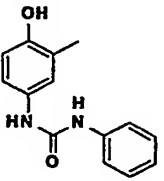
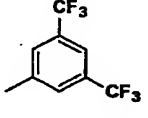
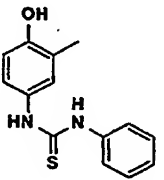
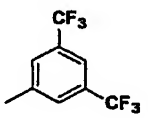
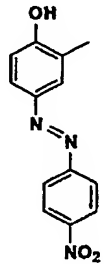
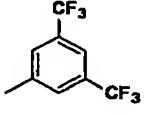
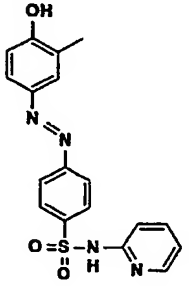
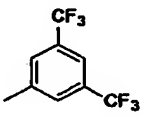
【0091】

【化13】

| | | |
|----|--|--|
| 36 | | |
| 37 | | |
| 38 | | |
| 39 | | |
| 40 | | |
| 41 | | |
| 42 | | |
| 43 | | |

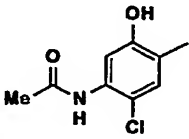
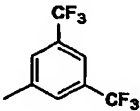
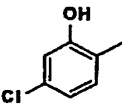
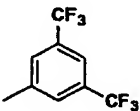
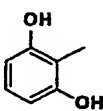
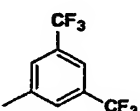
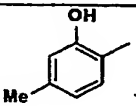
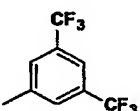
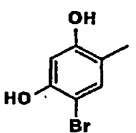
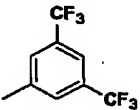
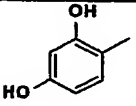
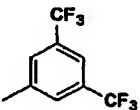
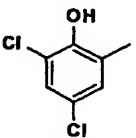
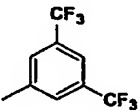
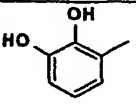
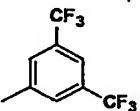
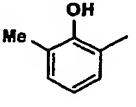
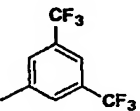
【0092】

【化14】

| | | |
|----|---|---|
| 44 |  |  |
| 45 |  |  |
| 46 |  |  |
| 47 |  |  |
| 48 |  |  |
| 49 |  |  |

【0093】

【化15】

| | | |
|----|---|---|
| 50 |  |  |
| 51 |  |  |
| 52 |  |  |
| 53 |  |  |
| 54 |  |  |
| 55 |  |  |
| 56 |  |  |
| 57 |  |  |
| 58 |  |  |

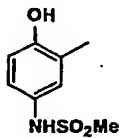
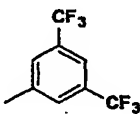
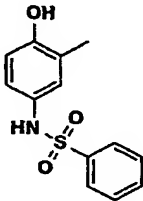
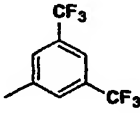
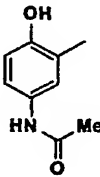
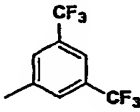
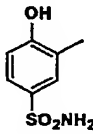
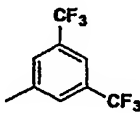
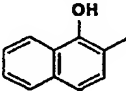
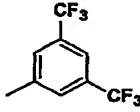
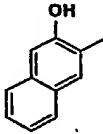
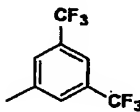
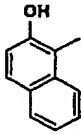
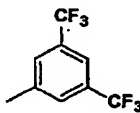
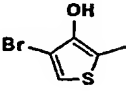
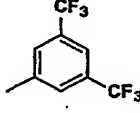
【0094】

【化16】

| | | |
|----|--|--|
| 59 | | |
| 60 | | |
| 61 | | |
| 62 | | |
| 63 | | |
| 64 | | |
| 65 | | |
| 66 | | |

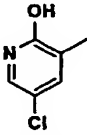
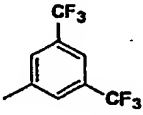

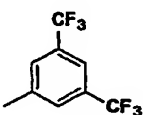
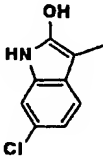
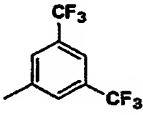
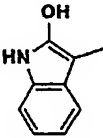
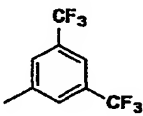
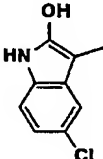
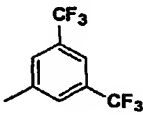
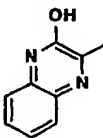
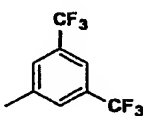
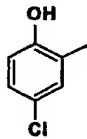
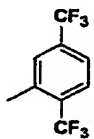
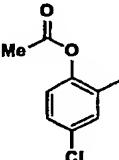
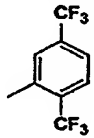
【0095】

【化17】

| | | |
|----|---|---|
| 67 |  |  |
| 68 |  |  |
| 69 |  |  |
| 70 |  |  |
| 71 |  |  |
| 72 |  |  |
| 73 |  |  |
| 74 |  |  |

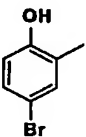
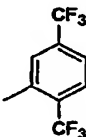
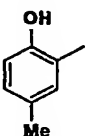
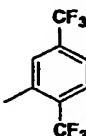
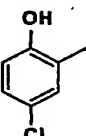
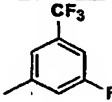
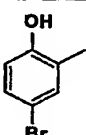
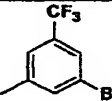
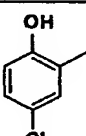
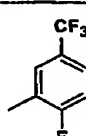
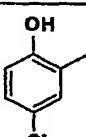
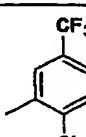
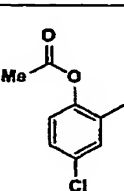
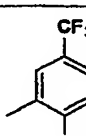
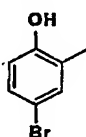
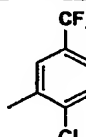
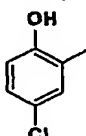
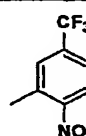
【0096】

【化18】

| | | |
|----|---|---|
| 75 |  |  |
| 76 |  |  |
| 77 |  |  |
| 78 |  |  |
| 79 |  |  |
| 80 |  |  |
| 81 |  |  |
| 82 |  |  |

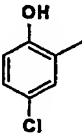
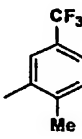
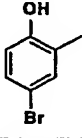
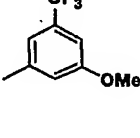
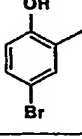
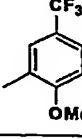
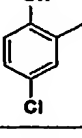
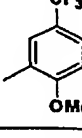
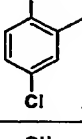
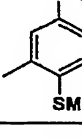
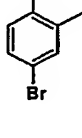
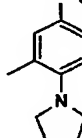
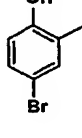
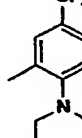
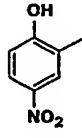
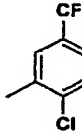
【0097】

【化19】

| | | |
|----|---|---|
| 83 |  |  |
| 84 |  |  |
| 85 |  |  |
| 86 |  |  |
| 87 |  |  |
| 88 |  |  |
| 89 |  |  |
| 90 |  |  |
| 91 |  |  |

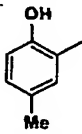
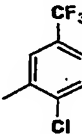
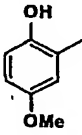
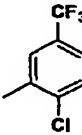
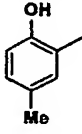
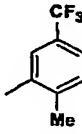
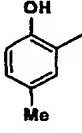
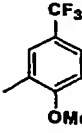
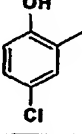
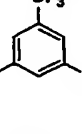
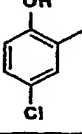
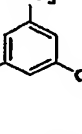
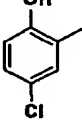
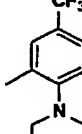
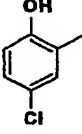
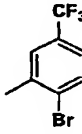
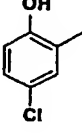
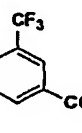
【0098】

【化 20】

| | | |
|----|---|---|
| 92 |  |  |
| 93 |  |  |
| 94 |  |  |
| 95 |  |  |
| 96 |  |  |
| 97 |  |  |
| 98 |  |  |
| 99 |  |  |

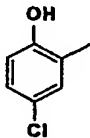
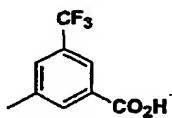
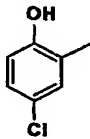
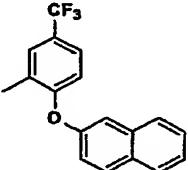
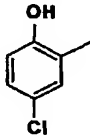
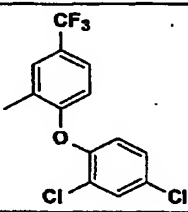
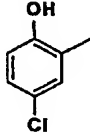
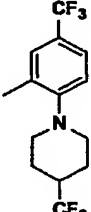
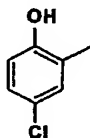
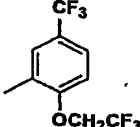
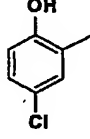
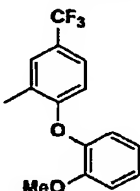
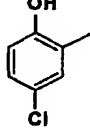
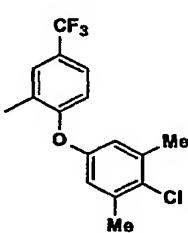
【0099】

【化21】

| | | |
|-----|---|---|
| 100 |  |  |
| 101 |  |  |
| 102 |  |  |
| 103 |  |  |
| 104 |  |  |
| 105 |  |  |
| 106 |  |  |
| 107 |  |  |
| 108 |  |  |

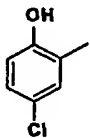
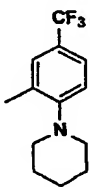
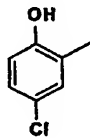
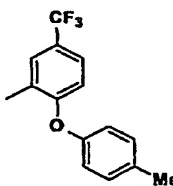
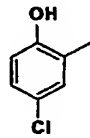
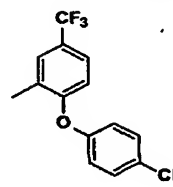
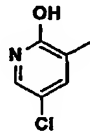
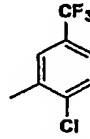
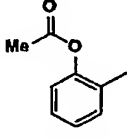
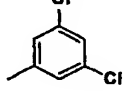

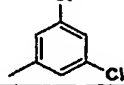
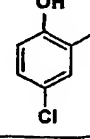
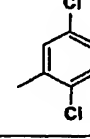
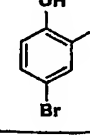
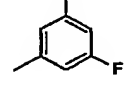
【0100】

【化 22】

| | | |
|-----|---|---|
| 109 |  |  |
| 110 |  |  |
| 111 |  |  |
| 112 |  |  |
| 113 |  |  |
| 114 |  |  |
| 115 |  |  |

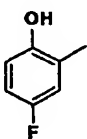
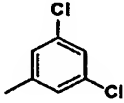
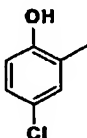
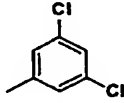
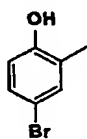
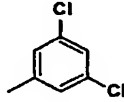
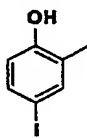
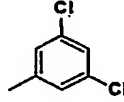
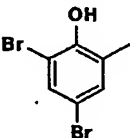
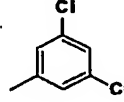
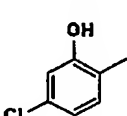
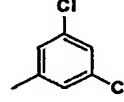
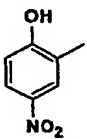
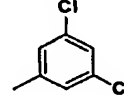
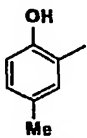
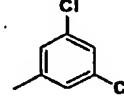
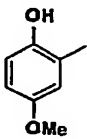
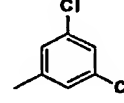
【0101】

【化 23】

| | | |
|-----|---|---|
| 116 |  |  |
| 117 |  |  |
| 118 |  |  |
| 119 |  |  |
| 120 |  |  |
| 121 |  |  |
| 122 |  |  |
| 123 |  |  |

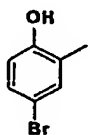
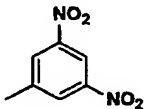
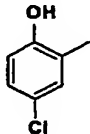
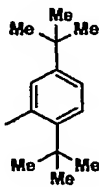
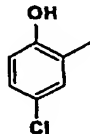
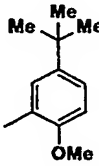
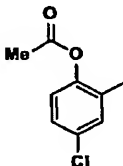
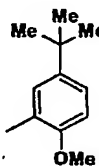
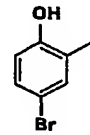
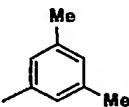
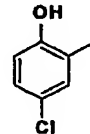
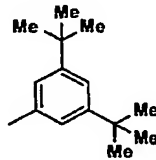
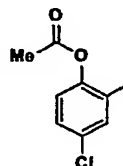
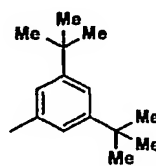
【0102】

【化 24】

| | | |
|-----|---|---|
| 124 |  |  |
| 125 |  |  |
| 126 |  |  |
| 127 |  |  |
| 128 |  |  |
| 129 |  |  |
| 130 |  |  |
| 131 |  |  |
| 132 |  |  |

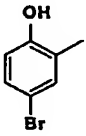
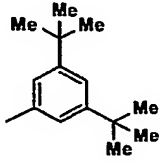
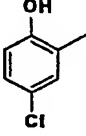
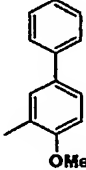
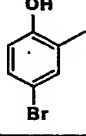
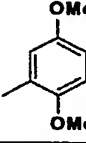
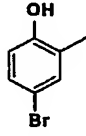
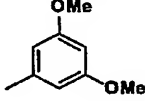
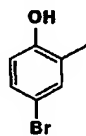
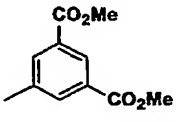
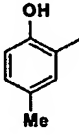
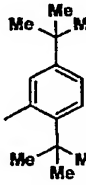
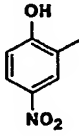
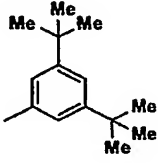
【0103】

【化 25】

| | | |
|-----|---|---|
| 133 |  |  |
| 134 |  |  |
| 135 |  |  |
| 136 |  |  |
| 137 |  |  |
| 138 |  |  |
| 139 |  |  |

【0104】

【化 26】

| | | |
|-----|---|---|
| 140 |  |  |
| 141 |  |  |
| 142 |  |  |
| 143 |  |  |
| 144 |  |  |
| 145 |  |  |
| 146 |  |  |

【0105】

【化 27】

| | | |
|-----|--|--|
| 147 | | |
| 148 | | |
| 149 | | |
| 150 | | |
| 151 | | |
| 152 | | |
| 153 | | |
| 154 | | |

【0106】

【化 28】

| | | |
|-----|--|--|
| 155 | | |
| 156 | | |
| 157 | | |
| 158 | | |
| 159 | | |
| 160 | | |
| 161 | | |
| 162 | | |

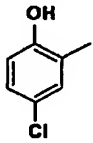
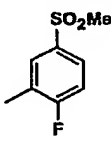
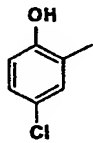
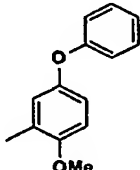
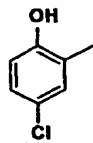
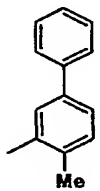
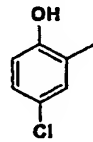
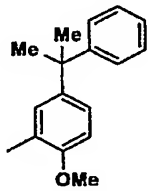
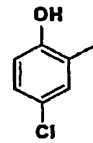
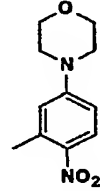
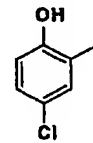
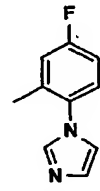
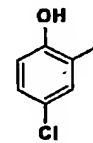
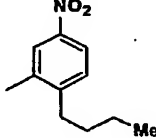
【0107】

【化 29】

| | | |
|-----|--|--|
| 163 | | |
| 164 | | |
| 165 | | |
| 166 | | |
| 167 | | |
| 168 | | |
| 169 | | |

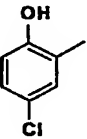
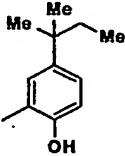
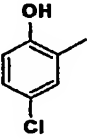
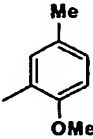
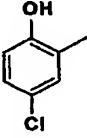
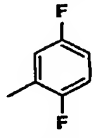
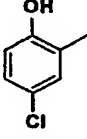
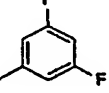
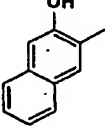
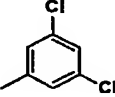
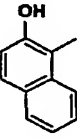
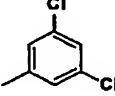
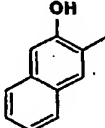
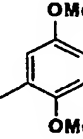
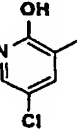
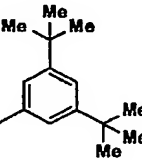
【0108】

【化 30】

| | | |
|-----|---|---|
| 170 |  |  |
| 171 |  |  |
| 172 |  |  |
| 173 |  |  |
| 174 |  |  |
| 175 |  |  |
| 176 |  |  |

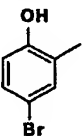
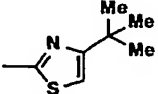
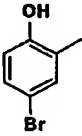
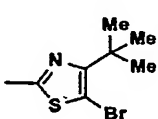
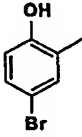
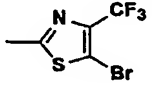
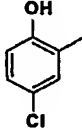
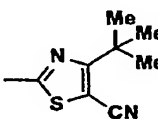
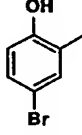
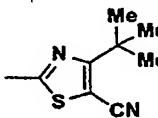
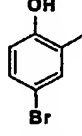
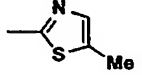
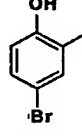
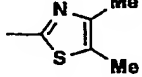
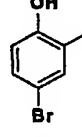
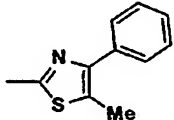
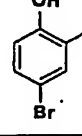
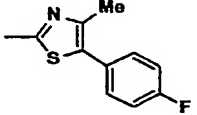
【0109】

【化 3 1】

| | | |
|-----|---|---|
| 177 |  |  |
| 178 |  |  |
| 179 |  |  |
| 180 |  |  |
| 181 |  |  |
| 182 |  |  |
| 183 |  |  |
| 184 |  |  |

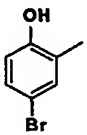
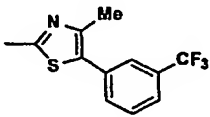
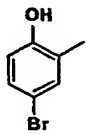
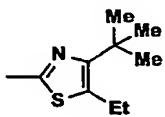
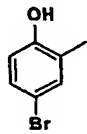
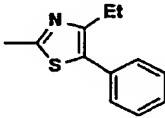
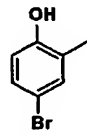
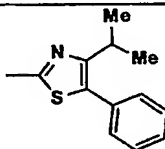
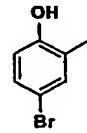
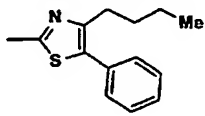
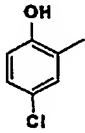
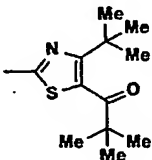
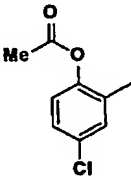
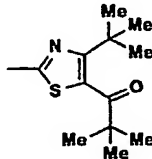
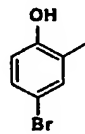
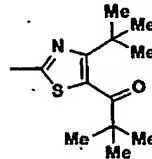
【0110】

【化 3 2】

| | | |
|-----|---|---|
| 185 |  |  |
| 186 |  |  |
| 187 |  |  |
| 188 |  |  |
| 189 |  |  |
| 190 |  |  |
| 191 |  |  |
| 192 |  |  |
| 193 |  |  |

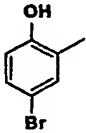
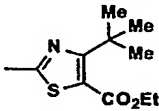
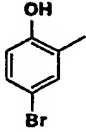
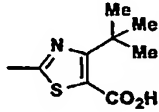
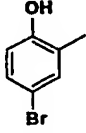
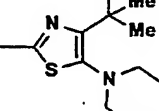
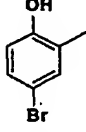
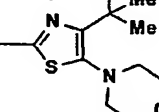
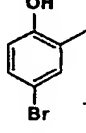
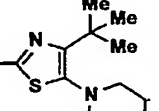
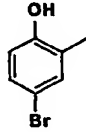
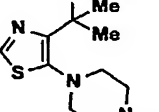
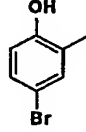
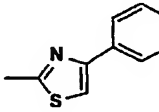
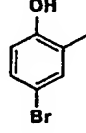
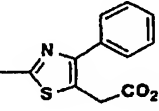
【0111】

【化 33】

| | | |
|-----|---|---|
| 194 |  |  |
| 195 |  |  |
| 196 |  |  |
| 197 |  |  |
| 198 |  |  |
| 199 |  |  |
| 200 |  |  |
| 201 |  |  |

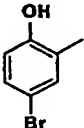
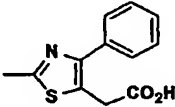
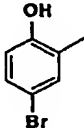
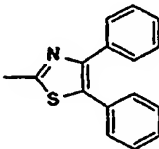
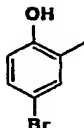
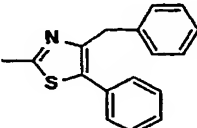
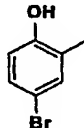
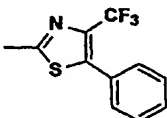
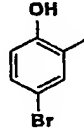
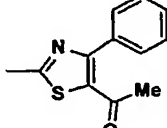
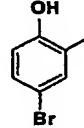
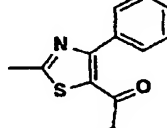
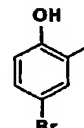
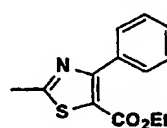
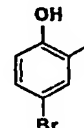
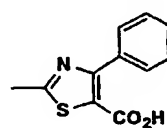
【0112】

【化 3 4】

| | | |
|-----|---|---|
| 202 |  |  |
| 203 |  |  |
| 204 |  |  |
| 205 |  |  |
| 206 |  |  |
| 207 |  |  |
| 208 |  |  |
| 209 |  |  |

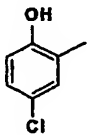
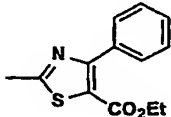
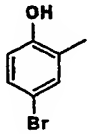
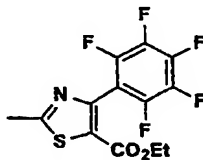
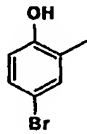
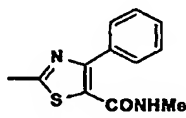
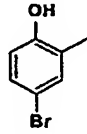
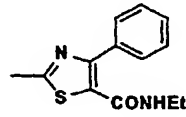
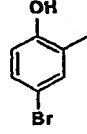
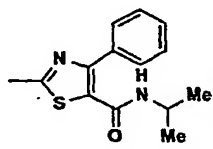
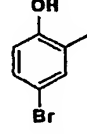
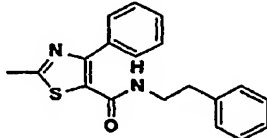
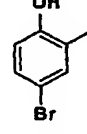
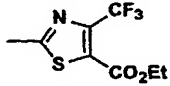
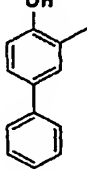
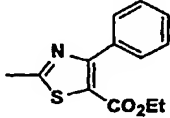
【0113】

【化 35】

| | | |
|-----|---|---|
| 210 |  |  |
| 211 |  |  |
| 212 |  |  |
| 213 |  |  |
| 214 |  |  |
| 215 |  |  |
| 216 |  |  |
| 217 |  |  |

【0114】

【化 36】

| | | |
|-----|---|---|
| 218 |  |  |
| 219 |  |  |
| 220 |  |  |
| 221 |  |  |
| 222 |  |  |
| 223 |  |  |
| 224 |  |  |
| 225 |  |  |

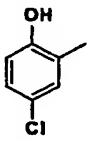
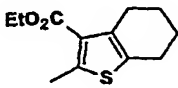
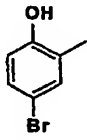
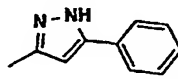
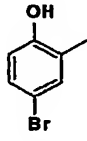
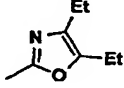
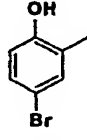
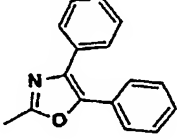
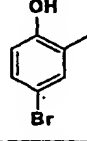
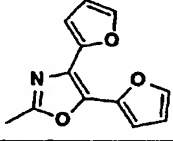

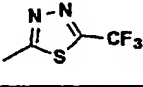
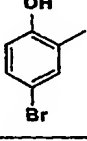
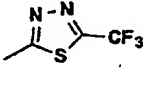
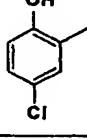

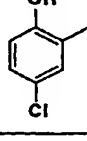
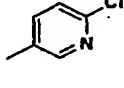
【0115】

【化 37】

| | | |
|-----|--|--|
| 226 | | |
| 227 | | |
| 228 | | |
| 229 | | |
| 230 | | |
| 231 | | |

【0116】

【化 38】

| | | |
|-----|---|---|
| 232 |  |  |
| 233 |  |  |
| 234 |  |  |
| 235 |  |  |
| 236 |  |  |
| 237 |  |  |
| 238 |  |  |
| 239 |  |  |
| 240 |  |  |

【0117】

【化39】

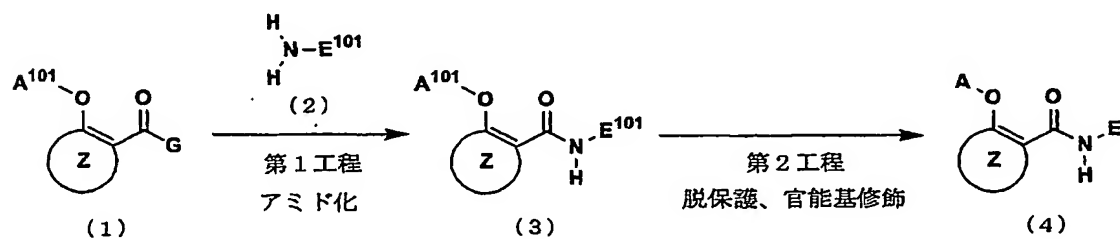
| | | |
|-----|--|--|
| 241 | | |
| 242 | | |
| 243 | | |
| 244 | | |
| 245 | | |
| 246 | | |

【0118】

一般式 (I) で表される化合物は、例えば、以下の反応工程式に示した方法によって製造することができる。

反応工程式

【化40】



(式中、A 及び E は、一般式 (I) における定義と同意義であり、A¹⁰¹ は水素

原子又はヒドロキシ基の保護基（好ましくは、メチル基等のアルキル基；ベンジル基等のアラルキル基；アセチル基；メトキシメチル基等のアルコキシアルキル基；トリメチルシリル基等の置換シリル基）を表し、E¹⁰¹は、一般式（I）の定義におけるE又はEの前駆体を表し、Gはヒドロキシ基、ハロゲン原子（好ましくは、塩素原子）、炭化水素-オキシ基（好ましくは、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリールーオキシ基）、アシルーオキシ基、イミド-オキシ基等を表す）

【0119】

（第1工程）

カルボン酸誘導体（1）とアミン（2）とを脱水縮合させることにより、アミド（3）製造することができる。この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中0℃～180℃の反応温度で行われる。

この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中0℃～180℃の反応温度で行われる。

酸ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化スルフリル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リンなどを挙げることができ、A¹⁰¹が水素原子の場合には三塩化リンが、A¹⁰¹がアセチル基等の場合にはオキシ塩化リンが好ましい。脱水縮合剤としては、例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジドなどを挙げることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非プロトン性溶媒としてはジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを挙げることができ、酸ハロゲン化剤の存在下に反応を行う場合には、特に、トルエン、モノクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼンが好ましい。

また、例えば、J. Med. Chem., 1998, 41, 2939. に記載の方法及びこれらに準じた方法により、予めカルボン酸から酸塩化物を製造、単離し、次いでE¹⁰¹を有するアミンと反応させることにより目的とするアミドを製造することもできる。

【0120】

(第2工程)

アミド(3)が保護基を有する場合及び／又は官能基修飾に有利な置換基(例えば、アミノ基及びその保護体若しくは前駆体；カルボキシ基及びその保護体若しくは前駆体；ヒドロキシ基及びその保護体若しくは前駆体など)を有する場合、この工程で脱保護反応及び／又は官能基修飾反応を行うことにより最終目的物である化合物(4)を製造することができる。該反応は、種々の公知の方法を用いることができ、脱保護反応及び官能基修飾反応としては、例えば、「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Syntheses)」(P. G. M. ブッツ (P. G. M. Wuts)、T. グリーン (T. Green) 編、第3版、1999年、ウィリー、ジョン アンド サンズ (Wiley, John & Sons) 刊)、「ハンドブック オブ リエージェンツ フォー オーガニック シンセシス (Handbook of Reagents for Organic Synthesis)」(L. A. パケット (L. A. Paquette) 編、全4巻、1999年、ウィリー、ジョン アンド サンズ (Wiley, John & Sons) 刊)等に記載の方法を；官能基修飾反応としては、例えば、「パラジウム リエージェンツ イン オーガニック シンセシス (Palladium Reagents in Organic Syntheses)」(R. F. ヘック (R. F. Heck) 著、1985年、アカデミック プレス (Academic Press) 刊)、「パラジウム リエージェンツ アンド カタリスト：イノベーション イン オーガニック シンセシス (Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis)」(辻二郎 (J. Tsuji) 著、1999年、ウィリー、ジョン アンド サンズ (W

iley, John & Sons) 刊等に記載の方法を用いることができる。本明細書の実施例には、一般式 (I) に包含される代表的化合物の製造方法が具体的に説明されている。従って、当業者は、上記の一般的な製造方法の説明及び実施例の具体的製造方法の説明を参照しつつ、適宜の反応原料、反応試薬、反応条件を選択し、必要に応じてこれらの方法に適宜の修飾ないし改変を加えることによって、一般式 (I) に包含される化合物をいずれも製造可能である。

【0121】

一般式 (I) で示される化合物はNF- κ B活性化阻害作用を有する医薬の有効成分として有用である。上記の医薬は、NF- κ Bの活性化阻害に基づいて、腫瘍壊死因子 (TNF)、インターロイキン-1、インターロイキン-2、インターロイキン-6、インターロイキン-8、顆粒球コロニー刺激因子、インターフェロン β 、細胞接着因子であるICAM-1やVCAM-1及びELAM-1、ニトリックオキシド合成酵素、主要組織適合抗原系クラスI、主要組織適合抗原系クラスII、 β 2-マイクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイドA、アンジオテンシノーゲン、補体B、補体C4、c-myc、HIVの遺伝子由来の転写産物、HTLV-1の遺伝子由来の転写産物、シミアンウイルス40の遺伝子由来の転写産物、サイトメガロウイルスの遺伝子由来の転写産物、及びアデノウイルスの遺伝子由来の転写産物からなる群より選ばれる1又は2以上の物質の遺伝子の発現を抑制することができる。従って、上記の医薬は、NF- κ B活性化に起因する疾患及び炎症性サイトカイン産生過剰に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

【0122】

より具体的には、本発明の医薬は、次に示すようなNF- κ Bの活性化及び／又は炎症性サイトカインが関与していると考えられる疾患、例えば慢性関節リウマチ、変形性関節症、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、多発性筋炎、シェーグレン症候群、血管炎症候群、抗リン脂質抗体症候群、ステイル病、ベーチェット病、結節性動脈周囲炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、活動性慢性肝炎、糸球体腎炎などの自己免疫疾患、慢性腎炎、慢性膵炎、痛風、アテローム硬化症、多発性硬化症、動脈硬化、血管内膜肥厚、乾癬、乾癬性関節炎、接触性皮膚炎、ア

トピー性皮膚炎、掻痒、花粉症等のアレルギー疾患、喘息、気管支炎、間質性肺炎、肉芽腫を伴う肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性肺血栓塞栓症、炎症性大腸炎、インスリン抵抗性、肥満症、糖尿病とそれに伴う合併症（腎症、網膜症、神経症、高インスリン血症、動脈硬化、高血圧、末梢血管閉塞等）、高脂血症、網膜症等の異常血管増殖を伴った疾患、肺炎、アルツハイマー症、脳脊髄炎、てんかん、急性肝炎、慢性肝炎、薬物中毒性肝障害、アルコール性肝炎、ウイルス性肝炎、黄疸、肝硬変、肝不全、心房粘液腫、キャッスルマン症候群、メサングウム増殖性腎炎、腎臓癌、肺癌、肝癌、乳癌、子宮癌、膵癌、その他の固形癌、肉腫、骨肉腫、癌の転移浸潤、炎症性病巣の癌化、癌性悪液質、癌の転移、急性骨髄芽球性白血病等の白血病、多発性骨髄腫、レンネルトリリンパ腫、悪性リンパ腫、癌の抗癌剤耐性化、ウイルス性肝炎および肝硬変等の病巣の癌化、大腸ポリープからの癌化、脳腫瘍、神経腫瘍、サルコイドーシス、エンドトキシンショック、敗血症、サイトメガロウイルス性肺炎、サイトメガロウイルス性網膜症、アデノウイルス性感冒、アデノウイルス性プール熱、アデノウイルス性眼炎、結膜炎、エイズ、ぶどう膜炎、歯周病、その他バクテリア・ウイルス・真菌等感染によって惹起される疾患または合併症、全身炎症症候群等の外科手術後の合併症、経皮的経管的冠状動脈形成術後の再狭窄、虚血再灌流障害等の血管閉塞開通後の再灌流障害、心臓または肝臓または腎臓等の臓器移植後拒絶反応及び再灌流障害、掻痒、脱毛症、食欲不振、倦怠感、慢性疲労症候群などの疾患の予防及び／又は治療に有用である。また、炎症性サイトカインならびにNF- κ Bが破骨細胞の分化と活性化に関与していることから、本発明の医薬は、骨粗鬆症、骨癌性疼痛等の代謝性骨疾患などの予防及び／又は治療にも有用である。移植前臓器保存時の臓器の劣化を防ぐ用途にも利用可能である。

【0123】

また、いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、一般式(I)で示される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質はIKK- β またはMEKK-1阻害作用を有しており、IKK- β またはMEKK-1に対する阻害作用を有する医薬の有効成分としても有用である。また、上記の物質はIKK- β またはMEKK-1

に類似のキナーゼに対する阻害作用も有していることから、IKK- β またはMEKK-1に構造類似のキナーゼに対する阻害作用を有する医薬の有効成分としても有用である。本明細書においてIKK- β またはMEKK-1という場合には、天然由来のIKK- β またはMEKK-1のほか、遺伝子組み換えなどの手法により作出されたアミノ酸改変体であって、天然由来のIKK- β またはMEKK-1と実質的に同一の生物学的機能を有する蛋白質も含まれる。また、IKK- β またはMEKK-1に構造類似のキナーゼとは、例えばIKK- β またはMEKK-1のリガンド結合部位と類似のリガンド結合部位を有するキナーゼを包含する。

【0124】

従って、本発明の医薬は、IKK- β 及び／又はMEKK-1、あるいはそれらに構造類似のキナーゼを阻害することにより、腫瘍壊死因子(TNF)、インターロイキン-1、インターロイキン-2、インターロイキン-6、インターロイキン-8、顆粒球コロニー刺激因子、インターフェロン β 、細胞接着因子であるICAM-1やVCAM-1及びELAM-1、ニトリックオキシド合成酵素、主要組織適合抗原系クラスI、主要組織適合抗原系クラスII、 β 2-ミクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイドA、アンジオテンシノーゲン、補体B、補体C4、c-myc、HIVの遺伝子由来の転写産物、HTLV-1の遺伝子由来の転写産物、シミアンウイルス40の遺伝子由来の転写産物、サイトメガロウイルスの遺伝子由来の転写産物、及びアデノウイルスの遺伝子由来の転写産物からなる群より選ばれる1又は2以上の物質の遺伝子の発現抑制を惹起する。従って、本発明の医薬は、IKK- β 及び／又はMEKK-1、あるいはそれらに構造類似のキナーゼを阻害するための医薬として、NF- κ B活性化に起因する疾患及び炎症性サイトカイン産生過剰に起因する疾患の予防及び／又は治療などの目的で有いることもできる。

【0125】

本発明の医薬の有効成分としては、一般式(I)で表される化合物及び薬理学的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の1種又は2種以上を用いることができる。本発明の医薬と

しては上記の物質自体を用いてもよいが、好適には、本発明の医薬は有効成分である上記の物質と 1 又は 2 以上の薬学的に許容される製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。上記医薬組成物において、製剤用添加物に対する有効成分の割合は、1 重量%から 90 重量%程度である。

【0126】

本発明の医薬は、例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、又は液剤などの経口投与用の医薬組成物として投与してもよいし、静脈内投与、筋肉内投与、若しくは皮下投与用の注射剤、点滴剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、点耳剤、点眼剤、吸入剤などの非経口投与用の医薬組成物として投与することもできる。粉末の形態の医薬組成物として調製された製剤を用時に溶解して注射剤又は点滴剤として使用してもよい。

【0127】

医薬用組成物の製造には、固体又は液体の製剤用添加物を用いることができる。製剤用添加物は有機又は無機のいずれであってもよい。すなわち、経口用固形製剤を製造する場合は、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などの形態の製剤を調製することができる。用いられる賦形剤としては、例えば、乳糖、蔗糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、デンプン、タルク、ソルビット、結晶セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム、二酸化ケイ素などを挙げることができる。結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどを挙げることができる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化直物油などを挙げることができる。着色剤としては、通常医薬品に添加することが許可されているものであればいずれも使用することができる。矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末などを使用することができる。

これらの錠剤、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングを付することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤等を添加することができる。

【0128】

経口投与のための液体製剤、例えば、乳剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤の製造には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水又は植物油を用いることができる。この製剤には、不活性な希釈剤以外に、補助剤、例えば湿潤剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤又は保存剤を配合することができる。液体製剤を調製した後、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に充填してもよい。非経口投与用の製剤、例えば注射剤又は坐剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁剤としては、例えば、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチンを挙げることができる。坐剤の製造に用いられる基剤としては、例えば、カカオ脂、乳化カカオ脂、ラウリン脂、ウィテップゾールを挙げることができる。製剤の調製方法は特に限定されず、当業界で汎用されている方法はいずれも利用可能である。

【0129】

注射剤の形態にする場合には、担体として、例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硫酸及び水酸化ナトリウム等の希釈剤；クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム及びリン酸ナトリウム等の pH 調整剤及び緩衝剤；ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸及びチオ乳酸等の安定化剤等が使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するために十分な量の食塩、ブドウ糖、マンニトール又はグリセリンを製剤中に配合してもよく、通常の溶解補助剤、無痛化剤又は局所麻酔剤等を使用することもできる。

【0130】

軟膏剤、例えば、ペースト、クリーム及びゲルの形態にする場合には、通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤及び保存剤等を必要に応じて配合することができ、常法により成分を混合して製剤化することができる。基剤としては、例えば、白色ワセリン、ポリエチレン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリ

エチレングリコール、シリコン及びベントナイト等を使用することができる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等を使用することができる。貼付剤の形態にする場合には、通常の支持体に上記軟膏、クリーム、ゲル又はペースト等を常法により塗布することができる。支持体としては、綿、スフ及び化学繊維からなる織布又は不織布；軟質塩化ビニル、ポリエチレン及びポリウレタン等のフィルム又は発泡体シートを好適に使用できる。

【0131】

本発明の医薬の投与量は特に限定されないが、経口投与の場合には、成人一日あたり有効成分である上記物質の重量として通常0.01～5,000mgである。この投与量を患者の年齢、病態、症状に応じて適宜増減することが好ましい。前記一日量は一日に一回、又は適当な間隔をおいて一日に2～3回に分けて投与してもよいし、数日おきに間歇投与してもよい。注射剤として用いる場合には、成人一日あたり有効成分である上記物質の重量として0.001～100mg程度である。

【0132】

【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。実施例中、化合物番号は上記の表において示した化合物の番号と対応させてある。また、本実施例中には、市販の試薬を購入しそのまま試験に供した化合物が含まれる。そのような化合物については、試薬の販売元及びカタログに記載されているコード番号を示す。

【0133】

例1：化合物番号1の化合物の製造

O-アセチルサリチロイルクロリド(345mg, 1.7mmol)のベンゼン(10mL)溶液に、氷冷、アルゴン雰囲気下、3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(500mg, 2.2mmol)、ピリジン(0.5mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後

、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製して、標題化合物の白色固体（570 mg, 84.2%）を得た。

mp 124-125°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.36 (3H, s), 7.19 (1H, dd, $J=8.0, 1.2$ Hz), 7.39 (1H, td, $J=7.6, 1.2$ Hz), 7.57 (1H, ddd, $J=8.0, 7.6, 1.6$ Hz), 7.65 (1H, s), 7.83 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz), 8.11 (2H, s), 8.31 (1H, s).

【0134】

例2：化合物番号2の化合物の製造

2-アセトキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド（化合物番号1；100mg, 0.25mmol）のエタノール（5mL）溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液（0.5mL, 1mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を*n*-ヘキサン／酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体（40mg, 45.1%）を得た。

mp 179-180°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.96-7.02 (2H, m), 7.45 (1H, ddd, $J=8.0, 7.2, 1.6$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.87 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz), 8.46 (2H, s), 10.80 (1H, s), 11.26 (1H, s).

【0135】

例3：化合物番号3の化合物の製造

5-フルオロサリチル酸（156mg, 1mmol）、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン（229mg, 1mmol）、三塩化リン（44 μ L, 0.5mmol）、モノクロロベンゼン（5mL）の混合物を、アルゴン雰囲気下、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチル（50mL）

で希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝6：1）で精製して、標題化合物の白色固体（215mg, 58.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.04 (1H, ddd, $J=9.0, 4.5, 1.2\text{ Hz}$), 7.30–7.37 (1H, m), 7.66 (1H, ddd, $J=9.0, 3.3, 1.2\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.46 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.21 (1H, brs).

【0136】

例4：化合物番号4の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス（トリフルオロメチル）アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：85.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.05 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.45 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.39 (1H, s).

【0137】

例5：化合物番号5の化合物の製造

N-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド（化合物番号4；1.51g, 3mmol）、ピリジン（285mg, 3.6mmol）のテトラヒドロフラン（6mL）溶液に、氷冷下、アセチルクロリド（234mg, 3.3mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を*n*-ヘキサン／酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体（1.06g, 83.0%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.22 (3H, s), 7.35 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7

. 85 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.37 (2H, s), 11.05 (1H, brs).

【0138】

例6: 化合物番号6の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 88.5%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.98 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J=8.8, 2.8$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.43 (2H, s), 10.82 (1H, s), 11.37 (1H, s).

【0139】

例7: 化合物番号7の化合物の製造

原料として、5-ヨードサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.86 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.84 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.84 (2H, s), 10.82 (1H, s), 11.41 (1H, s).

【0140】

例8: 化合物番号8の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 57.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.18 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.31 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$ Hz), 8.45 (2H, s), 8.70 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 11.12 (1H, s).

【0141】

例9: 化合物番号9の化合物の製造

原料として、5-シアノサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.15 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.86 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.43 (2H, s), 10.93 (1H, s), 12.00 (1H, brs).

【0142】

例10: 化合物番号10の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 54.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.92 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.82 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.80 (1H, s), 11.14 (1H, s).

【0143】

例11: 化合物番号11の化合物の製造

原料として、5-[(1, 1-ジメチル)エチル]サリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 53.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.30 (9H, s), 6.96 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.46 (2H, s), 10.80 (1H, s), 11.12 (1H, s).

【0144】

例12: 化合物番号12の化合物の製造

(1) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸 メチルエステル

5-アセチルサリチル酸 メチルエステル (13.59 g, 70 mmol)、ベンジルブロミド (17.96 g, 105 mmol)、炭酸カリウム (19.35 g, 140 mmol)、メチルエチルケトン (350 mL) の混合物を8時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (14.20 g, 71.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.58 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.26-7.43 (3H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 8.07 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

【0145】

(2) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸

5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸 メチルエステル (5.69 g, 20 mmol) のメタノール/テトラヒドロフラン (20 mL + 20 mL) 混合溶液に、2規定水酸化ナトリウム (11 mL) を加え、8時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に2規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテルで洗浄して、標題化合物の白色固体 (4.92 g, 91.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.55 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.30-7.43 (4H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 8.09 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

【0146】

(3) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロ

メチル) フェニル] ベンズアミド

5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸 (4.87 g, 18 mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (4.54 g, 19.8 mmol)、ピリジン (5.70 g, 72 mmol) のテトラヒドロフラン/ジクロルメタン (72 mL + 36 mL) 混合溶液に、氷冷下、オキシ塩化リン (1.85 mL, 19.8 mmol) を加え、次いで室温で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に 1 規定塩酸 (100 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1 → 2 : 1) で精製して、標題化合物の微黄緑色固体 (5.47 g, 63.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.57 (3H, s), 7.11 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.05 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.47 (2H, s), 10.96 (1H, s), 11.97 (1H, brs).

【0147】

(4) 5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 12)

5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] ベンズアミド (602 mg, 1.25 mmol)、5%パラジウム炭素 (60 mg) にエタノール (6 mL)、テトラヒドロフラン (72 mL) を加え、水素雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。不溶物を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を n-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (230 mg, 47.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.59 (3H, s), 5.35 (2H, s), 7.32-7.36 (3H, m), 7.43 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.52-7.55 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.16 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.31 (2H, s), 10.89 (1H, s).

【0148】

例 13: 化合物番号 13 の化合物の製造

5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号 12; 50.5 mg, 0.13 mmol) のエタノール(2 mL)懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム(23.6 mg, 0.62 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル/n-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末(39.7 mg, 78.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.34 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 4.71 (1H, q, $J=6.3$ Hz), 5.18 (1H, br s), 6.97 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J=8.4, 2.1$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.48 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.32 (1H, s).

【0149】

例 14: 化合物番号 14 の化合物の製造

5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号 12; 100.0 mg, 0.26 mmol) のエタノール(3 mL)溶液に、ピリジン(45 μL , 0.56 mmol)、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(25.8 mg, 0.31 mmol)を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、標題化合物の白色結晶(102.1 mg, 95.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.19 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.85 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J=2.4$

H z), 8.47 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.48 (1H, s).

【0150】

例15: 化合物番号15の化合物の製造

原料として、5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号12)、及びO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて例14と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 79.9%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.24 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.29-7.47 (5H, m), 7.76 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.46 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.47 (1H, s).

【0151】

例16: 化合物番号16の化合物の製造

(1) 5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸マロノニトリル(132 mg, 2 mmol)のエタノール(6 mL)溶液に、5-ホルミルサリチル酸(332 mg, 2 mmol)を加え、氷冷下、ベンジルアミン(0.1 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。析出した黄色結晶を濾取、エタノールから再結晶して、標題化合物の淡黄色固体(139.9 mg, 32.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.12 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.09 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 8.41 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

【0152】

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号16)
原料として、5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の

操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 9.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.13 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.04 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.36 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.43 (2H, s), 11.43 (1H, s).

【0153】

例17: 化合物番号17の化合物の製造

(1) 5-[(2-シアノ-2-メトキシカルボニル)エテン-1-イル]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-ホルミルサリチル酸 (332 mg, 2 mmol)、シアノ酢酸メチルエステル (198 mg, 2 mmol)、酢酸 (6 mL)、トリエチルアミン (0.2 mL) の混合物を5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、析出した結晶を濾取、*n*-ヘキサンから再結晶して、標題化合物の淡黄色固体 (327.7 mg, 66.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.85 (3H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.20 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.37 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

【0154】

(2) 3-($\{N$ -[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-ヒドロキシフェニル)-2-シアノアクリル酸メチルエステル (化合物番号17)

原料として、5-[(2-シアノ-2-メトキシカルボニル)エテン-1-イル]-2-ヒドロキシ安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た

収率 66.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.85 (3H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.20 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.37 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

【0155】

例18: 化合物番号18の化合物の製造

3- ({N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル}-4-ヒドロキシフェニル) -2-シアノアクリル酸 メチルエステル (化合物番号17; 50 mg, 0.11 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム (0.11 mL, 0.22 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の淡黄色固体 (13.5 mg, 30.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.12 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.94 (1H, dd, $J=8.4, 2.1$ Hz), 8.38 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.45 (2H, s), 9.87 (1H, s), 11.41 (1H, s).

【0156】

例19: 化合物番号19の化合物の製造

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド (化合物番号7; 475 mg, 1 mmol)、スチレン (130 mg, 1.25 mmol)、酢酸パラジウム (4.5 mg, 0.02 mmol)、トリス (オルト-トリル) ホスフィン (12.2 mg, 0.04 mmol)、ジイソプロピルアミン (388 mg, 3 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) の混合物を8時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: イソプロピルエーテル=2:1→1:1) で精製して、標題化合物の淡黄色固体 (173 mg, 38.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.04 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.20-7.29 (3H, m), 7.38 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7

5.9 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J=8.4, 2.1$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.49 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.33 (1H, br s)

【0157】

例20: 化合物番号20の化合物の製造

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号7; 950 mg, 2 mmol)、トリメチルシリルアセチレン(246 mg, 2.5 mmol)、トリエチルアミン(2 mL)のN, N-ジメチルホルムアミド(4 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(23 mg, 0.02 mmol)、沃化第一銅(4 mg, 0.02 mmol)を加え、40℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチル(100 mL)及び1規定クエン酸(100 mL)にあけて攪拌し、次いでセライト濾過した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン: 酢酸エチル=19:1)で精製、n-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の白色結晶(286 mg, 32.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.23 (9H, s), 7.00 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.46 (2H, s), 10.86 (1H, s), 11.69 (1H, s).

【0158】

例21: 化合物番号21の化合物の製造

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンズアミド(化合物番号20; 233 mg, 0.5 mmol)のメタノール(1 mL)溶液に、2規定水酸化ナトリウム(1 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をエタノール／水から再結晶して、標題化合物の灰白色結晶 (67 mg, 35.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 4.11 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.46 (2H, s), 8.46 (2H, s), 10.86 (1H, s), 11.62 (1H, s) .

【0159】

例 22 : 化合物番号 22 の化合物の製造

原料として、N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド (化合物番号 7)、及びフェニルアセチレンを用いて例 20 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.42-7.46 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.48 (2H, s), 10.94 (1H, s), 11.64 (1H, brs) .

【0160】

例 23 : 化合物番号 23 の化合物の製造

N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド (化合物番号 7; 200 mg, 0.42 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (3 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (16 mg, 0.0014 mmol) を添加し、室温で 5 分間攪拌した。次いでジヒドロキシフェニルボラン (57 mg, 0.47 mmol)、1 mol/L 炭酸ナトリウム水溶液 (1.3 mL) を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1 \rightarrow 3 : 1) で精製して、標題化合物の白色結

晶 (109 mg, 61.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.12 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.33–7.38 (1H, m), 7.48 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.67–7.70 (2H, m), 7.79 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$), 7.87 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.49 (2H, s), 10.92 (1H, s), 11.41 (1H, s).

【0161】

例24: 化合物番号24の化合物の製造

原料として、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(フェニルエチニル)ベンズアミド(化合物番号22)を用いて例12(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 86.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.88 (4H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.15–7.34 (6H, m), 7.76 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.79 (1H, s), 11.15 (1H, s).

【0162】

例25: 化合物番号25の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た(2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸: Chem. Pharm. Bull., 1996, 44, 734. 参照)。

収率: 44.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 7.17 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$) 7.72–7.75 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.17 (2H, s), 8.35 (1H, s) 11.88 (1H, s).

【0163】

例26: 化合物番号26の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(ペンタフルオロエチル)安息香酸、及び3

, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、
標題化合物を得た(2-ヒドロキシ-5-(ペンタフルオロエチル)安息香酸:
Chem. Pharm. Bull, 1996, 44, 734. 参照)。

収率: 65.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 7.19 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$) 7.
70 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=2$
. 1 Hz), 8.17 (2H, s), 8.37 (1H, s), 11.92 (1H
, s)。

【0164】

例27: 化合物番号27の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(ピロール-1-イル)安息香酸、及び3,
5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標
題化合物を得た。

収率: 57.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.27 (2H, dd, $J=2.4, 1$.
8 Hz), 7.10 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.29 (2H, dd, J
 $=2.4, 1.8\text{ Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$),
7.86 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.47 (2
H, s), 10.89 (1H, s), 11.24 (1H, s)。

【0165】

例28: 化合物番号28の化合物の製造

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒド
ロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号7)、及び2-チオフェンボロン
酸を用いて例23と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.08 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$),
7.14 (1H, dd, $J=5.4, 3.6\text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, J
 $=3.6, 1.2\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=5.1, 0.9\text{ Hz}$),
7.75 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$), 7.59 (1H, s), 8
. 08 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.48 (2H, s), 10.91 (1

H, s), 11.38 (1H, s).

【0166】

例29: 化合物番号29の化合物の製造

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号7)、及び3-チオフェンボロン酸例23と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 38.7%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.06 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=4.8, 3.0\text{ Hz}$), 7.81-7.84 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.49 (2H, s), 10.90 (1H, s), 11.33 (1H, s).

【0167】

例30: 化合物番号30の化合物の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-5-(2-ブロモアセチル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド
5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例12(3)の化合物; 4.81 g, 10 mmol)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド(3.75 g, 10 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を亜硫酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1)で精製、酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物の白色固体(2.39 g, 42.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.91 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.32-7.35 (3H, m), 7.47 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.52-7.56 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.21 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$),

8. 31 (2H, s), 10. 91 (1H, s).

【0168】

(2) 2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド
2-ベンジルオキシ-5-(2-プロモアセチル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (280mg, 0.5mmol)、チオアセタミド (41mg, 0.55mmol)、炭酸水素ナトリウム (50mg, 0.60mmol)、エタノール (15mL) の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製して、標題化合物の白色固体 (181mg, 67.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2. 72 (3H, s), 5. 29 (2H, s), 7. 33-7. 36 (3H, m), 7. 40 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7. 54-7. 57 (2H, m), 7. 81 (1H, s), 7. 94 (1H, s), 8. 12 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$), 8. 27 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8. 31 (2H, s), 10. 86 (1H, s).

【0169】

(3) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド (化合物番号30)
2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド (160mg, 0.3mmol)、10%パラジウム-炭素 (240mg) にエタノール (10mL) を加え、水素雰囲気下、3. 5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色固体 (103. 4mg, 79. 2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2. 72 (3H, s), 7. 08 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7. 83 (1H, s), 7. 85 (1H, s), 8. 01 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$), 8. 42 (1H, d, $J=2.1$

H z), 8.50 (2H, s), 10.96 (1H, s), 11.40 (1H, s).

【0170】

例31: 化合物番号31の化合物の製造

2-ベンジルオキシ-5-(2-プロモアセチル)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例12(3)の化合物; 280mg, 0.5mmol)、2-アミノピリジン(51.8mg, 0.55mmol)、炭酸水素ナトリウム(50mg, 0.6mmol)、エタノール(10mL)の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製して、白色固体(130.3mg)を得た。次いでこの固体(108mg, 0.19mmol)と10%パラジウム-炭素(11mg)、エタノール(8mL)、酢酸エチル(8mL)の混合物を、水素雰囲気下、7時間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で精製して、標題化合物の白色固体(18.3mg, 20.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.90 (1H, dt, $J=6.6, 0.9$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.25 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.04 (1H, dd, $J=8.7, 2.1$ Hz), 8.35 (1H, s), 8.48-8.56 (4H, m), 11.00 (1H, s), 11.41 (1H, s).

【0171】

例32: 化合物番号32の化合物の製造

(1) N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヨード-2-メトキシメトキシベンズアミド

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号7; 4.75g, 10mmol)、クロロメチ

ルメチルエーテル (1.14 ml, 15 mmol)、炭酸カリウム (2.76 g, 20 mmol)、アセトン (50 mL) の混合物を 8 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製、n-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (3.96 g, 76.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.38 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.40 (2H, s), 10.87 (1H, s) .

【0172】

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシメトキシ-5-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド
N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヨード-2-メトキシメトキシベンズアミド (0.20 g, 0.39 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液に、トリ-n-ブチル (2-ピリジル) スズ (0.13 ml, 0.41 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (32.1 mg, 0.05 mmol) を加え、100℃で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 \rightarrow 1 : 1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (37.9 mg, 20.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : δ 3.64 (3H, s), 5.53 (2H, s), 7.23-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.65 (1H, s), 7.77-7.84 (2H, m), 8.20 (2H, s), 8.31 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 8.68-8.70 (1H, m), 8.83 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.12 (1H, s)

【0173】

(3) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド(化合物番号32)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシメトキシ-5-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド(37.9mg, 0.08mmol)にメタノール(3ml)、濃塩酸(0.5ml)を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、標題化合物の白色粉末(16.2mg, 47.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.13 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.33 (1H, ddd, $J=7.5, 6.3, 1.2\text{ Hz}$), 7.86-7.91 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.20 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 8.50 (2H, s), 8.59 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.64-8.66 (1H, m), 10.97 (1H, s), 11.53 (1H, s).

【0174】

例33: 化合物番号33の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 56.8%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.77 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.84 (1H, s), 10.91 (1H, s).

【0175】

例34: 化合物番号34の化合物の製造

(1) 5-アセチル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル

5-アセチルサリチル酸 メチルエステル (5.00 g, 25.7 mmol)、炭酸カリウム (7.10 g, 51.4 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) の混合物に、氷冷下、沃化メチル (2.5 mL、40.1 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、塩酸で中和、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を懸濁洗浄 (イソプロピルエーテル/n-ヘキサン) して、標題化合物の白色結晶 (5.17 g, 96.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.59 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.12 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$) .

【0176】

(2) 5-イソブチル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル

5-アセチル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル (0.50 g, 2.40 mmol)、tert-ブトキシカリウム (0.81 g, 7.22 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に、氷冷下、沃化メチル (0.5 mL、8.03 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、塩酸で中和、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1) で精製して、標題化合物の薄黄色オイル (143.1 mg, 25.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.22 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.52 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.13 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$) .

【0177】

(3) 5-イソブチル-2-メトキシ安息香酸

5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル (143.1 mg, 0.60 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム溶液 (1 mL) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色結晶 (134 mg, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.22 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.59 (1H, m), 4.15 (3H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.24 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$).

【0178】

(4) 5-ブチリル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシベンズアミド

原料として、5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.23 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.64 (1H, m), 4.20 (3H, s), 7.18 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.65 (1H, s), 8.19 (2H, s), 8.22 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 8.88 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 9.98 (1H, s).

【0179】

(5) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-イソブチリルベンズアミド (化合物番号34)

5-ブチリル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシベンズアミド (143.4 mg, 0.33 mmol)、2, 4, 6-コリジン (3 mL)、沃化リチウム (53.1 mg, 0.40 mmol) の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥

後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、酢酸エチル／イソプロピルエーテルで結晶化して、標題化合物の白色結晶（90.3 mg, 65.3%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.12 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.66 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.47 (2H, s), 10.93 (1H, s), 11.95 (1H, brs).

【0180】

例35：化合物番号35の化合物の製造

原料として、4-ヒドロキシイソフタル酸-1-メチルエステル、及び3,5-ビス（トリフルオロメチル）アニリンを用いて例3と同様の操作を行って、標題化合物を得た。

収率：91.5%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.85 (3H, s), 7.12 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.02 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.46-8.47 (3H, m), 10.96 (1H, s), 12.03 (1H, brs).

【0181】

例36：化合物番号36の化合物の製造

N-[3,5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]-4-ヒドロキシイソフタラミン酸メチルエステル（化合物番号35；2.85 g, 7 mmol）のメタノール／テトラヒドロフラン（14 mL+14 mL）懸濁液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液（14 mL）を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸（20 mL）を加え、析出した固体を濾取、水洗、乾燥して、標題化合物の白色結晶（2.68 g, 97.4%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.10 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.01 (1H, dd, $J=8$

. 7, 2.4 Hz), 8.47 (2H, s), 8.48 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.97 (1H, s), 11.98 (1H, brs).

【0182】

例37: 化合物番号37の化合物の製造

4-ヒドロキシイソフタル酸 (182 mg, 1 mmol)、3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (687 mg, 3 mmol)、三塩化リン (87 μ L; 1 mmol)、トルエン (10 mL) を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物の白色結晶 (151 mg, 25.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.18 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.11 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 8.50 (2H, s), 8.54 (2H, s), 8.56 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.79 (1H, s), 10.99 (1H, s), 11.84 (1H, brs).

【0183】

例38: 化合物番号38の化合物の製造

(1) 4-ベンジルオキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸 メチルエステル

水素化ナトリウム (60%; 1.04 g, 26 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 懸濁液に、氷冷下、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシイソフタラミン酸 メチルエステル (化合物番号35; 8.15 g, 20 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。次いでベンジルブロミド (4.45 g, 26 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を加え、60°Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物の白色固体 (5.38 g, 54.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.87 (3H, s), 5.33 (2H,

s), 7.33-7.36 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.53-7.56 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.15 (1H, dd, $J=8.7, 2.1$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.28 (2H, s), 10.87 (1H, s).

【0184】

(2) 4-ベンジルオキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸

原料として、4-ベンジルオキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸メチルエステルを用いて例36と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 79.7%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.32 (2H, s), 7.32-7.34 (3H, m), 7.43 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.52-7.56 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.12 (1H, dd, $J=8.7, 2.1$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.28 (2H, s), 10.85 (1H, s), 13.81 (1H, brs).

【0185】

(3) 4-ベンジルオキシ-N³-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹, N¹-ジメチルイソフタルアミド

4-ベンジルーN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸 (242 mg, 0.50 mmol)、ジメチルアミン塩酸塩 (41 mg, 0.50 mmol)、トリエチルアミン (51 mg, 0.50 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、氷冷下、WSC \cdot HCl (95 mg, 0.50 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を希塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:4) で精製して、標題化合物の白色固体 (165 mg, 64.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.99 (6H, s) 5.29 (2H, s)

), 7.32-7.38 (4H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.1$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.80 (1H, s), 8.28 (2H, s), 10.83 (1H, s).

【0186】

(4) N³-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-N¹, N¹-ジメチルイソフタルアミド (化合物番号38)

4-ベンジルオキシ-N³-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N¹, N¹-ジメチルイソフタルアミド (141mg, 0.28mmol)、5%パラジウム-炭素 (14mg)、エタノール (5ml)、酢酸エチル (5ml) 混合物を、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧留去して、標題化合物の白色固体 (106mg, 91.2%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.98 (6H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J=8.7, 2.1$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.46 (2H, s), 11.10 (1H, brs), 11.63 (1H, brs).

【0187】

例39: 化合物番号39の化合物の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド

原料として、4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸 (例38(2)の化合物)、及びピペリジンを用いて例38(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 56.4%

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.53-1.70 (6H, m), 3.44 (2H, brs), 3.70 (2H, brs), 5.26 (2H, s), 7.24 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.26 (1H, s), 7.52-7.58 (5H, m), 7.66 (2H, s), 7.74 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 8.37 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 10.27 (1H, s).

【0188】

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド(化合物番号39)

原料として、2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミドを用いて例38

(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 96.3% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.51 (4H, brs), 1.60-1.65 (2H, m), 3.47 (4H, brs), 7.04 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.46 (2H, s), 10.99 (1H, s), 11.64 (1H, brs).

【0189】

例40: 化合物番号40の化合物の製造

(1) 2-ベンジル-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

原料として、4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸(例38(2)の化合物)、及び4-ベンジルピペリジンを用いて例38(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 76.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.18-1.38 (2H, m), 1.67 (1H, brs), 1.74 (1H, brs), 1.84-1.93 (1H, m), 2.60 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.83 (1H, brs), 3.10 (1H, brs), 3.78 (1H, brs), 4.59 (1H, brs), 5.34 (2H, s), 7.15-7.18 (3H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.40-7.46 (4H, m), 7.57-7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.96 (2H, s), 8.05 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$).

【0190】

(2) N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル) ベンズアミド (化合物番号 40)

原料として、2-ベンジル-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)-N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミドを用いて例 38 (4) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 54.3% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.08-1.22 (2H, m), 1.59-1.62 (2H, m), 1.77-1.80 (1H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.87 (2H, brs), 3.75 (1H, br), 4.39 (1H, br), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.17-7.20 (3H, m), 7.28 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.47 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.65 (1H, s).

【0191】

例 41 : 化合物番号 41 の化合物の製造

(1) 2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸

メチル 2-メトキシ-5-スルファモイルベンゾエート (4.91 g, 20 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム溶液 (30 mL, 60 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 規定塩酸にあげ、析出した固体を濾取して、標題化合物の白色固体 (4.55 g, 98.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.89 (3H, s), 7.30 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.32 (2H, s), 7.92 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 13.03 (1H, br).

【0192】

(2) N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-メトキシ-

5-スルファモイルベンズアミド

原料として、2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例12(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 24.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.97 (3H, s), 7.38 (2H, s), 7.39 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.96 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.43 (2H, s), 10.87 (1H, s).

【0193】

(3) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-メトキシベンズアミド

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド (442 mg, 1.0 mmol)、沃化メチル (710 mg, 5.0 mmol)、炭酸カリウム (415 mg, 3.0 mmol)、アセトニトリル (10 mL) の懸濁液を3時間加熱還流した。反応混合液を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (207 mg, 44.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.62 (6H, s), 3.99 (3H, s), 7.45 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.91 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.43 (2H, s), 10.90 (1H, s).

【0194】

(4) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号41)

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-メトキシベンズアミドを用いて例34(5)と同様の

操作を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.77 (3H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 4.37 (1H, br s), 6.70 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.04 (2H, s).

【0195】

例 42 : 化合物番号 42 の化合物の製造

(1) N -[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-(ピロール-1-スルホニル)ベンズアミド
 N -[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド (例 41 (2) の化合物; 442 mg, 1 mmol)、2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン (159 mg, 1.2 mmol)、酢酸 (5 mL) の混合物を 2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 2) で精製して、標題化合物の白色固体 (436.5 mg, 88.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.96 (3H, s), 6.36 (2H, dd, $J=2.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.37 (2H, dd, $J=2.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.80 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$) 8.18 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.38 (2H, s), 10.92 (1H, s).

【0196】

(2) N -[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(ピロール-1-スルホニル)ベンズアミド (化合物番号 42)
原料として、 N -[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-(ピロール-1-スルホニル)ベンズアミドを用いて例 34 (5) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 79.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 6.36 (2H, dd, $J=2.4$, 2.1 Hz), 7.18 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.34 (2H, d, $J=2.4$, 2.1 Hz), 7.86 (1H, s), 7.99 (1H, dd, $J=9.0$, 2.7 Hz), 8.31 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.42 (2H, s), 10.98 (1H, s).

【0197】

例43: 化合物番号43の化合物の製造

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド(化合物番号8)を用いて例38(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 98.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 4.79 (2H, brs), 6.76 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.76 (1H, s), 7.09 (1H, dd, $J=2.1$, 1.2 Hz), 7.80 (1H, s), 8.45 (2H, s), 10.30 (1H, br), 10.84 (1H, s).

【0198】

例44: 化合物番号44の化合物の製造

原料として、5-ジメチルアミノサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 28.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.85 (6H, s), 6.92 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J=8.7$, 3.0 Hz), 7.22 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.62 (1H, s), 10.83 (1H, s).

【0199】

例45: 化合物番号45の化合物の製造

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号43; 364 mg, 1 mmol)、ピリジン(95 mg, 1.2 mmol)、テトラヒドロフラン(10 m

L) の混合物に、氷冷下、ベンゾイルクロリド (155 mg, 1.1 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製して、標題化合物の白色固体 (121 mg, 25.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.04 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.51-7.62 (3H, m), 7.81 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.98 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.49 (2H, s), 10.27 (1H, s), 10.89 (1H, s), 11.07 (1H, s).

【0200】

例 46 : 化合物番号 46 の化合物の製造

5-アミノ-N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 43 ; 100.2 mg, 0.28 mmol) のアセトニトリル (4 ml) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (3 mg), フェニルイソシアネート (30 μL , 0.28 mmol) を加え、60℃で5分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、標題化合物の薄褐色固体 (54.8 mg, 41.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.93-6.98 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.27 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.34-7.46 (2H, m), 7.50 (1H, dd, $J=9.0, 2.4$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.47 (2H, s), 8.56 (1H, s), 8.63 (1H, s), 10.87 (1H, s), 10.89 (1H, s).

【0201】

例 47 : 化合物番号 47 の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号43)、及びフェニルイソチオシアネートを用いて例46と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 66.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.00 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.13 (1H, tt, $J=7.5, 1.2\text{ Hz}$), 7.34 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.45-7.51 (3H, m), 7.84 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.47 (2H, s), 9.65 (1H, s), 9.74 (1H, s), 10.84 (1H, s), 11.32 (1H, s).

【0202】

例48: 化合物番号48の化合物の製造

原料として、5-[(4-ニトロフェニル)ジアゼニル]サリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 11.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.23 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.87 (1H, s), 8.06 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.10 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.44 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.50 (2H, s), 8.53 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.13 (1H, s), 12.14 (1H, br).

【0203】

例49: 化合物番号49の化合物の製造

原料として、5-{[(4-ピリジン-2-イル)スルファモイル]フェニル}ジアゼニルサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 7.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.87 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.21-7.23 (1H, m), 7

. 77 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.95-7.98 (3H, m), 8.03-8.07 (4H, m), 8.47 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.49 (2H, s), 11.14 (1H, s), 12.03 (1H, br).

【0204】

例50: 化合物番号50の化合物の製造

(1) 4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸

原料として、4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸 メチルエステルを用いて例36と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 88.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.16 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.72 (1H, s), 7.77 (1H, s), 9.57 (1H, s), 12.74 (1H, s).

【0205】

(2) 4-アセチルアミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド

原料として、4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例12(3)と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 23.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.17 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.77-7.82 (3H, m), 8.45-8.49 (2H, m), 9.66 (1H, s), 10.68 (1H, s).

【0206】

(3) 4-アセチルアミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号50)

原料として、4-アセチルアミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドを用いて例34(5)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 72.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.17 (3H, s), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.44 (2H, s), 9.45 (1H, s), 11.16 (1H, brs), 11.63 (1H, brs).

【0207】

例51: 化合物番号51の化合物の製造

原料として、4-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 55.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.05-7.08 (2H, m), 7.84-7.87 (2H, m), 8.45 (2H, s), 10.84 (1H, s), 11.64 (1H, brs).

【0208】

例52: 化合物番号52の化合物の製造

原料として、6-ヒドロキシサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 86.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.36 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.79 (1H, s), 8.38 (2H, s), 11.40 (2H, brs), 11.96 (1H, brs).

【0209】

例53: 化合物番号53の化合物の製造

原料として、4-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 42.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.32 (3H, s), 6.82 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.47 (2H, s), 10.76 (1H, s), 11.4

4 (1H, s) .

【0210】

例54: 化合物番号54の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-4-ヒドロキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 82.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (1H, s) 6.70 (1H, s) 7.69 (2H, s) 7.95 (1H, s) 8.12 (2H, s) 11.62 (1H, s) .

【0211】

例55: 化合物番号55の化合物の製造

原料として、4-ヒドロキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 29.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.37 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 6.42 (1H, dd, $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$), 7.81 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.44 (2H, s), 10.31 (1H, s), 10.60 (1H, s), 11.77 (1H, s) .

【0212】

例56: 化合物番号56の化合物の製造

原料として、3, 5-ジクロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.85 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.91 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.42 (2H, s), 11.10 (1H, s) .

【0213】

例57: 化合物番号57の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 22. 7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6. 81 (1H, t, $J=8. 0\text{ Hz}$), 7. 01 (1H, dd, $J=8. 0, 1. 5\text{ Hz}$), 7. 35 (1H, dd, $J=8. 0, 1. 5\text{ Hz}$), 7. 84 (1H, s), 8. 46 (2H, s), 9. 56 (1H, s), 10. 79 (1H, s), 10. 90 (1H, brs).

【0214】

例58: 化合物番号58の化合物の製造

原料として、3-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 54. 9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2. 22 (3H, s), 6. 94 (1H, t, $J=7. 4\text{ Hz}$), 7. 42 (1H, d, $J=7. 4\text{ Hz}$), 7. 84-7. 85 (2H, m), 8. 47 (2H, s), 10. 87 (1H, s), 11. 87 (1H, s).

【0215】

例59: 化合物番号59の化合物の製造

原料として、3-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 34. 6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3. 85 (3H, s), 6. 94 (1H, t, $J=8. 0\text{ Hz}$), 7. 20 (1H, dd, $J=8. 0, 1. 4\text{ Hz}$), 7. 44 (1H, dd, $J=8. 0, 1. 4\text{ Hz}$), 7. 84 (1H, s), 8. 45 (2H, s), 10. 82 (1H, s), 10. 94 (1H, brs).

【0216】

例60: 化合物番号60の化合物の製造

原料として、5-[(1, 1, 3, 3-テトラメチル)ブチル]サリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行

い、標題化合物を得た。

収率: 64.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.70 (9H, s), 1.35 (6H, s), 1.72 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=8.0, 2.1\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.46 (1H, s), 10.77 (1H, s), 11.20 (1H, s).

【0217】

例61: 化合物番号61の化合物の製造

原料として、3, 5, 6-トリクロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 26.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.88 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.33 (2H, s), 10.88 (1H, s), 11.36 (1H, s).

【0218】

例62: 化合物番号62の化合物の製造

原料として、3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]サリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.34 (9H, s), 1.40 (9H, s), 7.49 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.91 (1H, s), 8.40 (2H, s), 10.82 (1H, s), 12.44 (1H, s).

【0219】

例63: 化合物番号63の化合物の製造

原料として、6-フルオロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 35.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.73-6.82 (2H, m), 7.32 (1H, ddd, $J=1.4, 8.5, 15.3\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.39 (2H, s), 10.50 (1H, d, $J=1.4\text{ Hz}$), 11.11 (1H, s).

【0220】

例64: 化合物番号64の化合物の製造

原料として、3-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 61.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.05 (1H, dd, $J=7.6, 8.0\text{ Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J=1.4, 13.3\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 7.93 (1H, dd, $J=1.4, 8.0\text{ Hz}$), 8.44 (2H, s), 11.01 (1H, s), 11.92 (1H, br. s).

【0221】

例65: 化合物番号65の化合物の製造

原料として、4-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 14.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.81 (3H, s), 6.54 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=2.5, 8.8\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.45 (2H, s), 10.69 (1H, s), 11.89 (1H, s).

【0222】

例66: 化合物番号66の化合物の製造

原料として、6-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 63.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.24 (3H, s), 6.03 (1H,

d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.05 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J=8.2, 8.5\text{ Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.88 (2H, s), 9.67 (1H, s), 10.31 (1H, s)

【0223】

例67: 化合物番号67の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号43)、及びメタンスルホニルクロリドを用いて例45と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 22.6%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.93 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.46 (2H, s), 9.48 (1H, s), 10.85 (1H, s), 11.15 (1H, s).

【0224】

例68: 化合物番号68の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号43)、及びベンゼンスルホニルクロリドを用いて例45と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.3%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.89 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.51-7.64 (4H, m), 7.68-7.71 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.42 (2H, s), 10.03 (1H, s), 10.87 (1H, s), 11.13 (1H, brs).

【0225】

例69: 化合物番号69の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号43)、及びアセチルクロリドを

用いて例 45 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.02 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.82 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.46 (2H, s), 9.90 (1H, s), 10.85 (1H, s), 10.94 (1H, s).

【0226】

例 70: 化合物番号 70 の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド(例 41 (2) の化合物)を用いて例 34 (5) と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 59.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.17 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.31 (2H, s), 7.85 (1H, s), 7.86 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.47 (2H, s), 10.95 (1H, s), 11.90 (1H, s).

【0227】

例 71: 化合物番号 71 の化合物の製造

原料として、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び 3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.51 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.60 (1H, td, $J=7.8, 0.9\text{ Hz}$), 7.70 (1H, td, $J=7.8, 0.9\text{ Hz}$), 7.89 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.51 (2H, s), 10.92 (1H, s), 13.36 (1H, s).

【0228】

例 72: 化合物番号 72 の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 46.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.36-7.41 (2H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=0.6\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.51 (2H, s), 10.98 (1H, s), 11.05 (1H, s).

【0229】

例 73: 化合物番号 73 の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシナフタレン-1-カルボン酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 30.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.27 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.32-7.38 (1H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.82-7.93 (3H, m), 8.50 (1H, s), 10.28 (1H, s), 11.07 (1H, brs).

【0230】

例 74: 化合物番号 74 の化合物の製造

(1) 4-ブロモ-3-ヒドロキシチオフエン-2-カルボン酸

4-ブロモ-3-ヒドロキシチオフエン-2-カルボン酸 メチルエステル (500mg, 2.1mmol)、水酸化ナトリウム (261mg, 6.3mmol) のメタノール/水 (2.5mL+2.5mL) 混合溶液を 2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2 規定塩酸で pH を 1 とした後、酢酸エチル (50mL) で希釈した。酢酸エチル溶液を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、標題化合物の赤褐色粉末 (32

6 mg, 69.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 4.05 (1H, brs), 7.40 (1H, s) .

【0231】

(2) 4-ブロモ-3-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チオフエン-2-カルボキサミド (化合物番号74)

原料として、4-ブロモ-3-ヒドロキシチオフエン-2-カルボン酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 82.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.42 (1H, s), 7.67 (1H, brs), 7.78 (1H, brs), 8.11 (2H, s), 9.91 (1H, brs) .

【0232】

例75: 化合物番号75の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸 (174 mg, 1 mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (275 mg, 1.2 mmol)、ピリジン (316 mg, 4 mmol) のテトラヒドロフラン/ジクロロメタン (20 mL + 10 mL) 溶液に、オキシ塩化リン (0.112 mL, 1.2 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) 及び0.2規定塩酸 (100 mL) にあけ、30分間攪拌、セライト濾過し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 \rightarrow 1:1) で精製、エタノールで懸濁洗浄して、標題化合物の白色結晶 (183 mg, 47.6%) を得た。

融点: $> 270^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.83 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J = 3.3 \text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 8.40 (2

H, s), 12.43 (1H, s).

【0233】

例76: 化合物番号76の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシーピリジン-2-カルボン酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例75と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.40 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=8.4, 4.2\text{ Hz}$), 7.68 (1H, s), 8.16 (1H, dd, $J=4.2, 1.2\text{ Hz}$), 8.25 (2H, s), 10.24 (1H, s), 11.42 (1H, s).

【0234】

例77: 化合物番号77の化合物の製造

3, 5-ビス(トリフルオロメチル)イソシアネート (255 mg, 1.0 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、6-クロロ-オキシインドール (184 mg, 1.1 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液、トリエチルアミン (0.3 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製して、標題化合物の桃色固体 (172.2 mg, 40.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.97 (2H, s), 7.29 (1H, dd, $J=8.1, 2.1\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.88 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.38 (2H, s), 10.93 (1H, s).

【0235】

例78: 化合物番号78の化合物の製造

原料として、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)イソシアネート、及びオキシ

インドールを用いて例 76 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.98 (2H, s), 7.22 (1H, td, $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$), 7.33-7.40 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.38 (2H, s), 11.00 (1H, s).

【0236】

例 79: 化合物番号 79 の化合物の製造

原料として、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) イソシアネート、及び 5-クロロオキシインドールを用いて例 76 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 31.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.99 (2H, s), 7.41 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.87 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.38 (2H, s), 10.93 (1H, s).

【0237】

例 80: 化合物番号 80 の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシキノキサリン-2-カルボン酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 2.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.40-7.45 (2H, m), 7.69 (1H, td, $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$), 7.90-7.93 (2H, m), 8.41 (2H, s), 11.64 (1H, s), 13.02 (1H, s).

【0238】

例 81: 化合物番号 81 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 3.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.03 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43-7.48 (2H, m), 6.61 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.36 (1H, brs), 8.60 (1H, s), 11.31 (1H, s).

【0239】

例82: 化合物番号82の化合物の製造

原料として、N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号81)、及びアセチルクロリドを用いて例5と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 6.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.35 (3H, s), 7.17 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.60 (1H, s), 8.73 (1H, s).

【0240】

例83: 化合物番号83の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 24.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.03 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.74 (1H, s), 11.02 (1H, s), 12.34 (1H, s).

【0241】

例84: 化合物番号84の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 1.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.36 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J=8.4$, 1.5 Hz), 7.57 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.46 (1H, s), 8.69 (1H, s), 11.19 (1H, s).

【0242】

例85: 化合物番号85の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.04 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=9.0$, 3.0 Hz), 7.85 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.94 (1H, dd, $J=11.4$, 2.1 Hz), 7.99 (1H, s), 10.73 (1H, s), 11.46 (1H, s).

【0243】

例86: 化合物番号86の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.99 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=9.0$, 2.4 Hz), 7.72 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.16 (1H, s), 8.28 (1H, s), 10.69 (1H, s), 11.45 (1H, s).

【0244】

例87: 化合物番号87の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 77.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.58–7.61 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 10.90 (1H, s), 12.23 (1H, s).

【0245】

例 88: 化合物番号 88 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 49.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.09 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.88 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 11.14 (1H, s), 12.39 (1H, s).

【0246】

例 89: 化合物番号 89 の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 88)、及びアセチルクロリドを用いて例 5 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 34.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.39 (3H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.37 (1H, ddd, $J=8.7, 2.4, 0.6\text{ Hz}$), 7.51–7.56 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.85 (1H, s), 8.94 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$).

【0247】

例 90: 化合物番号 90 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 34.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.04 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.56 (1H, ddd, $J=8.1, 2.4, 1.2\text{ Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J=8.1, 1.2\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.87 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.12 (1H, s), 12.42 (1H, s).

【0248】

例91: 化合物番号91の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 8.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.08 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 9.01 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 12.04 (1H, s), 12.20 (1H, s).

【0249】

例92: 化合物番号92の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.39 (3H, s), 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.44-7.54 (3H, m), 7.99 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.43 (1H, s), 10.52 (1H, s), 12.17 (1H, br s).

【0250】

例93: 化合物番号93の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 58.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.85 (3H, s), 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.03 (1H, s), 7.57-7.61 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.57 (1H, s), 11.56 (1H, s).

【0251】

例94: 化合物番号94の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 71.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.99 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.47-7.51 (1H, m), 7.61 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.82 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 11.03 (1H, s), 12.19 (1H, s).

【0252】

例95: 化合物番号95の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 83.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 4.00 (3H, s), 7.08 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.47-7.52 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.83 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.05 (1H, s), 12.17 (1H, s).

【0253】

例96: 化合物番号96の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

。

収率: 79.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.57 (3H, s); 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 10.79 (1H, s), 12.26 (1H, s).

【0254】

例97: 化合物番号97の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.86-1.91 (4H, m), 3.20-3.26 (4H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.54 (1H, s), 12.21 (1H, s).

【0255】

例98: 化合物番号98の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.90 (4H, dd, $J=4.5, 4.2\text{ Hz}$), 3.84 (4H, dd, $J=4.8, 4.2\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.48 (2H, s), 7.61 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.90 (1H, s), 11.21 (1H, s), 12.04 (1H, s).

【0256】

例 99: 化合物番号 99 の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 31.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.98 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.21 (1H, dd, $J=9.0, 3.3\text{ Hz}$), 8.82 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.93 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 12.18 (1H, s).

【0257】

例 100: 化合物番号 100 の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 15.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.36 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.26-7.31 (2H, m), 7.37 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.65 (1H, brs), 8.80 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 11.33 (1H, brs).

【0258】

例 101: 化合物番号 101 の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 56.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.77 (3H, s), 6.91 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.20 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.52-7.54 (3H, m), 10.33 (1H, s), 11.44 (1H, s).

【0259】

例 102: 化合物番号 102 の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び 2-メチル-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 14.2%、白色固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 6.94 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.27 (1H, ddd, $J=8.4, 2.4, 0.6\text{ Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.46 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 10.55 (1H, s), 11.72 (1H, s).

【0260】

例 103: 化合物番号 103 の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び 2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 77.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.35 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.25-7.28 (2H, m), 7.36 (1H, ddd, $J=8.4, 2.1, 0.9\text{ Hz}$), 8.65 (1H, brs), 8.73 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 11.69 (1H, s).

【0261】

例 104: 化合物番号 104 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 37.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.03 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.16 (1H, s), 8.28 (1H, s), 10.69 (1H, s), 11.42 (1H, s).

【0262】

例105: 化合物番号105の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 68.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.85 (3H, s), 7.02 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.61 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 10.57 (1H, s), 11.53 (1H, s).

【0263】

例106: 化合物番号106の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 64.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.90 (4H, m), 3.84 (4H, m), 7.15 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.48 (2H, s), 7.50 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.91 (1H, s), 11.24 (1H, s), 12.05 (1H, s).

【0264】

例107: 化合物番号107の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 59.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.10 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.97-7.99 (2H, m), 8.81 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 11.03 (1H, s), 12.38 (1H, s).

【0265】

例108: 化合物番号108の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-5-トリフルオロメチル安息香酸メチルエステルを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 67.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.91 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.13 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.36 (1H, s), 11.52 (1H, s).

【0266】

例109: 化合物番号109の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシー-N-[3-メトキシカルボニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号108; 105mg, 0.281mmol) のメタノール (2.5mL) 懸濁液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.6mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層に希塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテルで結晶化して、標題化合物の白色固体 (100mg, 99.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.04 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.93 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.59 (1H, s), 10.78 (1H, s), 11.48 (1H, s).

【0267】

例110: 化合物番号110の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 89.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.94 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.25-7.41 (4H, m), 7.48-7.57 (3H, m), 7.81 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.72 (1H, s), 8.83 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 11.70 (1H, s).

【0268】

例111: 化合物番号111の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.78 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.33-7.38 (3H, m), 7.42 (1H, dd, $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.66 (1H, brs), 8.82 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 11.65 (1H, s).

【0269】

例112: 化合物番号112の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-[(4-トリフルオロメチル)ピペリジノ]-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 60.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.85-2.05 (2H, m), 2.15 (2H, d, $J=10.9\text{ Hz}$), 2.28 (1H, m), 2.82 (2H, t, $J=11.0\text{ Hz}$), 3.16 (2H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.42

(2H, m), 7.50 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.75 (1H, s), 9.60 (1H, s), 11.94 (1H, s)

【0270】

例113: 化合物番号113の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 94.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.58 (2H, q, $J=7.9$ Hz), 6.99-7.05 (2H, m), 7.41-7.50 (3H, m), 8.63 (1H, brs), 8.79 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 11.59 (1H, s).

【0271】

例114: 化合物番号114の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 80.6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.74 (3H, s), 6.70 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J=1.5, 7.8$ Hz), 7.24-7.39 (4H, m), 7.49 (1H, dd, $J=3.0, 8.7$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 8.92 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.36 (1H, s), 12.18 (1H, s).

【0272】

例115: 化合物番号115の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 91.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.34 (6H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.11 (2H, s), 7.43-7.47 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J=2.9, 8.8\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.94 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 11.25 (1H, s), 12.12 (1H, s).

【0273】

例116: 化合物番号116の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ピペリジノ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.68-1.72 (2H, m), 1.80-1.88 (4H, m), 2.89 (4H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.39-7.43 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 9.71 (1H, s), 12.05 (1H, s)

【0274】

例117: 化合物番号117の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 67.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.33 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=.5, 8.8\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{ Hz}$), 7.48 (1H, ddd, $J=.8, 2.7, 8.8\text{ Hz}$), 7.98 (1H, dd, $J=.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.94 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 11.29 (1H, s), 12.15 (1H, s).

【0275】

例118: 化合物番号118の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 74.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.01 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.43-7.48 (2H, m), 7.50 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.94 (1H, dd, $J=5, 2.7\text{ Hz}$), 8.92 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 11.20 (1H, s), 12.10 (1H, s).

【0276】

例119: 化合物番号119の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例75と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 42.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.52 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.16 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.96 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 12.76 (1H, s), 13.23 (1H, s).

【0277】

例120: 化合物番号120の化合物の製造

原料として、O-アセチルサリチル酸クロリド、及び3,5-ジクロロアニリンを用いて例1と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.5%

mp 167-168°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.35 (3H, s), 7.14-7.18 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.52-7.57 (3H,

m), 7.81 (1H, dd, $J=7.8, 1.8$ Hz), 8.05 (1H, brs).

【0278】

例121: 化合物番号121の化合物の製造

原料として、2-アセトキシ-N-(3, 5-ジクロロフェニル) ベンズアミド (化合物番号121) を用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 60.3%

mp 218-219°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.95-7.02 (2H, m), 7.35-7.36 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.83-7.87 (3H, m), 10.54 (1H, s), 11.35 (1H, s).

【0279】

例122: 化合物番号122の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 10.8%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.08 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.61 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.58 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.02 (1H, s), 12.35 (1H, brs).

【0280】

例123: 化合物番号123の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジフルオロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 36.3%

mp 259-261°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.96-7.04 (2H, m), 7.45-7.54 (2H, m), 7.58 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz)

, 7.94 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 10.60 (1H, s) 11.48 (1H, s).

【0281】

例124: 化合物番号124の化合物の製造

原料として、5-フルオロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 33.3%

mp 258-260°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.00-7.05 (1H, m), 7.28-7.37 (2H, m), 7.63 (1H, dd, $J=9.3, 3.3$ Hz), 7.84 (2H, d, $J=2.1$ Hz), 10.56 (1H, s), 11.23 (1H, s).

【0282】

例125: 化合物番号125の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 41.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.03 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.36-7.37 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.83-7.84 (3H, m), 10.56 (1H, s), 11.44 (1H, s).

【0283】

例126: 化合物番号126の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 61.6%

mp 243-244°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.98 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.36-7.37 (1H, m), 7.59 (1H, dd, $J=9.0, 2.4$

H z), 7.83 (2H, d, $J=1.8$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.56 (1H, s), 11.46 (1H, s).

【0284】

例127: 化合物番号127の化合物の製造

原料として、5-ヨードサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.4%

mp 244-245°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.84 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.35-7.37 (1H, m), 7.72 (1H, dd, $J=9.0, 2.1$ Hz), 7.83 (2H, d, $J=1.8$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 10.55 (1H, s), 11.45 (1H, s).

【0285】

例128: 化合物番号128の化合物の製造

原料として、3, 5-ジブロモサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.2%

mp 181-182°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.42-7.43 (1H, m), 7.80 (2H, d, $J=1.8$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 10.82 (1H, s).

【0286】

例129: 化合物番号129の化合物の製造

原料として、4-クロロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 57.2%

mp 255-256°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.03-7.06 (2H, m), 7.34-7.36 (1H, m), 7.82-7.85 (3H, m), 10.51 (1

H, s), 11.70 (1H, brs).

【0287】

例130: 化合物番号130の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 83.1%

mp 232-233.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.16 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.37-7.39 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.29 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 8.65 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 10.83 (1H, s).

【0288】

例131: 化合物番号131の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 71.0%

mp 216-217°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.28 (3H, s), 6.90 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$), 7.34-7.36 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 10.52 (1H, s), 11.15 (1H, s).

【0289】

例132: 化合物番号132の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 29.8%

mp 230-232°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.76 (3H, s), 6.95 (1H

, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$),
7.35-7.36 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$),
7.85 (2H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 10.55 (1H, s), 10.95 (1H, s).

【0290】

例133: 化合物番号133の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び3, 5-ジニトロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 32.2%

mp 258-260°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.98-7.02 (1H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.96-7.97 (1H, m), 8.56-8.58 (1H, m), 9.03-9.05 (2H, m), 11.04 (1H, s), 11.39 (1H, brs).

【0291】

例134: 化合物番号134の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 75.7%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.27 (9H, s), 1.33 (9H, s), 7.04 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.35-7.38 (2H, m), 7.49 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.22 (1H, s), 12.38 (1H, brs).

【0292】

例135: 化合物番号135の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-[(1, 1-ジメチル)エチル]-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 89.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.28 (9H, s), 3.33 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$); 7.99 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.78 (1H, s), 12.03 (1H, s).

【0293】

例136: 化合物番号136の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N-[5-(1,1-ジメチル)エチル-2-メトキシフェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号135)、及びアセチルクロリドを用いて例5と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 87.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.35 (9H, s), 2.37 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.66 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.93 (1H, s).

【0294】

例137: 化合物番号137の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3,5-ジメチルアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 58.1%

mp 188-190°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.28 (6H, s), 6.80 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.33 (2H, s), 7.58 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.29 (1H, s), 11.93 (1H, brs).

【0295】

例 138: 化合物番号 138 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 34.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.26 (18H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.29 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.39 (1, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.81 (1H, brs), 12.01 (1H, s).

【0296】

例 139: 化合物番号 139 の化合物の製造

原料として、N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 138)、及びアセチルクロリドを用いて例 5 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 66.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.34 (18H, s), 2.36 (3H, s), 7.12 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.98 (1H, s).

【0297】

例 140: 化合物番号 140 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1.30 (18H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.20 (1H, t, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 10.39 (1H, s), 11.

98 (1H, s).

【0298】

例141: 化合物番号141の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-4-メトキシビフェニルを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 37.0%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.95 (3H, s), 7.08 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.40-7.50 (4H, m), 7.62 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.77 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 10.92 (1H, s), 12.09 (1H, s).

【0299】

例142: 化合物番号142の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2,5-ジメトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 39.7%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.72 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.66 (1H, ddd, $J=9.0, 3.0, 0.6\text{ Hz}$), 6.99-7.03 (2H, m), 7.58 (1H, ddd, $J=9.0, 2.7, 0.6\text{ Hz}$), 8.10 (1H, dd, $J=2.4, 0.6\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 10.87 (1H, s), 12.08 (1H, s).

【0300】

例143: 化合物番号143の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3,5-ジメトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 40.3%

mp 207-209°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.75 (6H, s), 6.30-6.3

2 (1H, m), 6.94-6.97 (3H, m), 7.57 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.32 (1H, s), 11.78 (1H, s).

【0301】

例144: 化合物番号144の化合物の製造

原料として、5-プロモサリチル酸、及び5-アミノイソフタル酸 ジメチルエステルを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 74.1%

mp 254-256°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.92 (6H, s), 6.97 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J=9.0, 2.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.24-8.25 (1H, m), 8.62 (2H, m), 10.71 (1H, s), 11.57 (1H, s).

【0302】

例145: 化合物番号145の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル)エチル] アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 61.1%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.27 (9H, s), 1.33 (9H, s), 2.28 (3H, s), 6.89 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 10.15 (1H, s), 11.98 (1H, brs).

【0303】

例146: 化合物番号146の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル)エチル] アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 46.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.37 (18H, s), 7.13 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.32 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.07 (1H, s), 8.33 (1H, dd, $J=9.3, 2.1\text{ Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 13.14 (1H, s).

【0304】

例147: 化合物番号147の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.35 (18H, s), 2.35 (3H, s), 6.94 (1H, d, $H=8.4\text{ Hz}$), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.88 (1H, s), 11.86 (1H, s).

【0305】

例148: 化合物番号148の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.56 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.52-7.56 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.95 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 11.29 (1H, s), 11.63 (1H, s).

【0306】

例149: 化合物番号149の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び5-(1, 1-ジメチル) エチル-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 84.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.35 (9H, s), 2.34 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$), 7.27 (1H, brs), 8.48 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.61 (1H, brs), 11.95 (1H, s).

【0307】

例150: 化合物番号150の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(メトキシカルボニル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号144)を用いて例109と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 89.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.24 (1H, t, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.57 (2H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 10.67 (1H, s), 11.64 (1H, s).

【0308】

例151: 化合物番号151の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチル-5-[(1-メチル)エチル]アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 19.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.26 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.30 (3H, s), 2.87-2.96 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=7.8, 1.8\text{ Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.40 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.71 (1H, s), 11.99 (1H, s).

【0309】

例 152: 化合物番号 152 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2, 5-ジエトキシアニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 59.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.32 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.41 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.97 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.06 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 10.96 (1H, s), 11.91 (1H, s).

【0310】

例 153: 化合物番号 153 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2, 5-ジメチルアニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 90.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.28 (3H, s), 2.35 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.02 (1H, brs), 7.15 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.40 (1H, dd, $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$), 7.45 (1H, brs), 7.49 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.70 (1H, br), 11.96 (1H, brs).

【0311】

例 154: 化合物番号 154 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 5-クロロ-2-シアノアニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 90.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.09 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.07 (

1 H, d, $J=2.4$ Hz), 8.36 (1 H, d, $J=9.0$ Hz), 11.11 (1 H, s), 12.36 (1 H, s).

【0312】

例155: 化合物番号155の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-(N,N-ジエチルスルファモイル)-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.17 (6 H, t, $J=7.3$ Hz), 3.29 (4 H, q, $J=7.3$ Hz), 4.05 (3 H, s), 7.00 (2 H, dd, $J=2.3, 8.9$ Hz), 7.41 (1 H, dd, $J=2.3, 8.9$ Hz), 7.48 (1 H, d, $J=2.6$ Hz), 7.65 (1 H, dd, $J=2.3, 8.6$ Hz), 8.56 (1 H, br. s), 8.84 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 11.82 (1 H, s).

【0313】

例156: 化合物番号156の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロ-5-ニトロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 6.98 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 7.43 (1 H, dd, $J=2.6, 8.6$ Hz), 7.74 (1 H, d, $J=8.9$ Hz), 7.99 (1 H, dd, $J=3.0, 8.9$ Hz), 8.08 (1 H, d, $J=2.6$ Hz), 9.51 (1 H, d, $J=2.6$ Hz)

【0314】

例157: 化合物番号157の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-(N-フェニルカルバモイル)-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 40.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.99 (3 H, s), 7.09 (2 H,

dd, $J=6.6, 6.9\text{ Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.35 (2H, dd, 6.9, 7.3 Hz), 7.49 (1H, d, $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.77 (3H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.97 (1H, s), 10.17 (1H, s), 10.91 (1H, s), 12.11 (1H, s).

【0315】

例158: 化合物番号158の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジメトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.82 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.66 (1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.60 (1H, br. s), 12.03 (1H, s).

【0316】

例159: 化合物番号159の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アセチルアミノ-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.01 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.03 (2H, t, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.49 (2H, dd, $J=8.9, 9.2\text{ Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.87 (1H, s), 10.82 (1H, s), 12.03 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$).

【0317】

例160: 化合物番号160の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-メトキシ-2-メチルアニリンを

用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.29 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.75 (1H, dd, $J=2.6, 8.2\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.70 (1H, br. s), 11.92 (1H, s).

【0318】

例161: 化合物番号161の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジブトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.98 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.05 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.44-1.65 (4H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 3.97 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.07 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 6.64 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.76 (1H, s), 12.08 (1H, s).

【0319】

例162: 化合物番号162の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジイソペンチルオキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 59.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.97 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.03 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.64-1.98 (6H, m), 3.99 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.09 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 6.6

3 (1H, dd, $J=8.7, 3.0$ Hz), 6.85 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=9.0, 2.4$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 8.75 (1H, s), 12.08 (1H, s).

【0320】

例163: 化合物番号163の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-カルバモイル-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 31.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 4.86 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J=3.0, 7.6$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 8.80 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

【0321】

例164: 化合物番号164の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-(1,1-ジメチルプロピル)-2-フェノキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.69 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.29 (6H, s), 1.64 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J=1.7, 7.6$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.03 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.10 (1H, dt, $J=1.7, 7.6$ Hz), 7.16 (1H, dt, $J=1.7, 7.6$ Hz), 7.40-7.31 (4H, m), 8.42 (1H, dd, $J=2.0, 7.9$ Hz), 8.53 (1H, br. s), 11.94 (1H, s).

【0322】

例165: 化合物番号165の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ヘキシルオキシ-5-(メチルス

ルホニル) アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 33.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.92 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.40-1.59 (6H, m), 1.90-2.01 (2H, m), 3.09 (3H, s), 4.22 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.40-7.43 (2H, m), 7.73 (1H, dd, $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$), 8.74 (1H, brs), 8.99 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 11.76 (1H, s).

【0323】

例166: 化合物番号163の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3'-アミノ-2, 2, 4'-トリメチルプロピオフェノンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.38 (9H, s), 2.38 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=7.9, 2.0\text{ Hz}$), 7.83 (1H, brs), 8.11 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 11.82 (1H, s).

【0324】

例167: 化合物番号167の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-メトキシ-2-(1-ピロリル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 53.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.46 (3H, s), 6.51-6.52 (2H, m), 6.82-6.85 (3H, m), 6.93 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.32 (1H, dd, $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.61 (

1H, s), 8.29 (1H, s), 11.86 (1H, br. s).

【0325】

例168: 化合物番号168の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-クロロ-2-トシルアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 8.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.38 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.25-7.31 (3H, m), 7.46 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{ Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 10.75 (1H, s), 11.70 (1H, s).

【0326】

例169: 化合物番号169の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロ-5-トシルアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 43.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.38 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=2.0, 6.6\text{ Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.73 (2H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 10.73 (1H, s), 11.71 (1H, s).

【0327】

例170: 化合物番号170の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-フルオロ-5-(メチルスルホニル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 28.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.12 (3H, s), 7.03 (1H, d,

$J=8.9\text{ Hz}$), 7.38 (1H , dd , $J=8.6, 10.2\text{ Hz}$), 7.45 (1H , dd , $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.53 (1H , d , $J=2.3\text{ Hz}$), 7.80 (1H , ddd , $J=2.3, 4.6, 8.6\text{ Hz}$), 8.25 (1H , s), 8.98 (1H , dd , $J=2.3, 7.7\text{ Hz}$), 11.33 (1H , br. s).

【0328】

例171: 化合物番号171の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メトキシ-5-フェノキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 77.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.98 (3H , s), 6.80 (1H , d , $J=8.8\text{ Hz}$), 6.90 (1H , d , $J=8.8\text{ Hz}$), $6.95-7.00$ (3H , m), $7.04-7.09$ (1H , m), $7.29-7.35$ (2H , m), 7.38 (1H , dd , $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$), 7.47 (1H , d , $J=2.6\text{ Hz}$), 8.19 (1H , d , $J=2.9\text{ Hz}$), 8.61 (1H , br s), 11.92 (1H , s).

【0329】

例172: 化合物番号172の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-4-メチルビフェニルを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 47.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.33 (3H , s), 7.06 (1H , d , $J=8.7\text{ Hz}$), $7.43-7.52$ (4H , m), $7.64-7.67$ (2H , m), 8.04 (1H , d , $J=2.7\text{ Hz}$), 8.19 (1H , d , $J=1.5\text{ Hz}$), 10.40 (1H , s), 12.22 (1H , s).

【0330】

例173: 化合物番号173の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5- α , α -ジメチルベンジル-2-メトキシアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 89.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.72 (6H, s), 3.93 (3H, s), 6.83 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.93 (1H, dd, $J=2.6, 8.8\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.15-7.20 (1H, m), 7.25-7.28 (4H, m), 7.36 (1H, dd, $J=2.6, 8.8\text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.51 (1H, s), 12.04 (1H, s).

【0331】

例174: 化合物番号174の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-モルホリノー2-ニトロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.46-3.52 (4H, m), 3.85-3.94 (4H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=2.9, 8.8\text{ Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=2.6, 8.8\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 10.70 (1H, s), 11.43 (1H, s)

【0332】

例175: 化合物番号175の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-フルオロー2-(1-イミダゾリル)アニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 33.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.99 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.12-7.19 (2H, m), 7.42-7.51 (3H, m), 7.89 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=1.1\text{ Hz}$), 8.34 (1H, dd, $J=11.4, 2.8\text{ Hz}$), 10.39 (1H, s), 11.76 (1H, brs).

【0333】

例 176: 化合物番号 176 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-ブチル-5-ニトロアニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 15.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.39-1.51 (2H, m), 1.59-1.73 (2H, m), 2.71-2.79 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.41-7.49 (3H, m), 7.92 (1H, s), 8.07 (1H, dd, $J=2.3$, 8.4 Hz), 8.75 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.51 (1H, s).

【0334】

例 177: 化合物番号 177 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 5-(1,1-ジメチルプロピル)-2-ヒドロキシアニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 36.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.70 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.28 (6H, s), 1.63 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.08 (1H, s), 7.14 (1H, dd, $J=2.5$, 8.6 Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=2.5$, 8.8 Hz), 7.57 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.28 (1H, s), 11.44 (1H, s).

【0335】

例 178: 化合物番号 178 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-メトキシ-5-メチルアニリンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 74.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.27 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.90 (1H, dd, $J=9.0$, 2.4 Hz), 6.98 (1H, d

, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.79 (1H, s), 12.03 (1H, s).

【0336】

例179: 化合物番号179の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジフルオロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 81.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.98-7.07 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.37-7.49 (1H, m), 7.52 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.15-8.22 (1H, m), 10.83 (1H, s), 12.25 (1H, s).

【0337】

例180: 化合物番号180の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ジフルオロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 82.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.00 (1H, tt, $J=9.3, 2.1$), 7.03 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=7.5, 2.7\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 10.63 (1H, s), 11.43 (1H, brs).

【0338】

例181: 化合物番号181の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.3%

mp 254-255°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 7.34-7.39 (3H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.76-7.79 (1H, m), 7.89 (2H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.92 (1H, m), 8.39 (1H, s), 10.75 (1H, s), 11.01 (1H, s).

【0339】

例182: 化合物番号182の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシナフタレン-1-カルボン酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 51.2%

mp 246-248°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.26 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.31-7.37 (2H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 7.85-7.90 (4H, m), 10.23 (1H, s), 10.74 (1H, s).

【0340】

例183: 化合物番号183の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元: Sigma-Aldrich社

カタログコード番号: S01361-8

【0341】

例184: 化合物番号184の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸、及び3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例75と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 59.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.29 (18H, s), 7.18 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 11.

9.2 (1H, s), 13.10 (1H, s).

【0342】

例185: 化合物番号185の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール
1-ブロモ-3,3-ジメチル-2-ブタノン (5.03 g, 28.1 mmol)
)、チオウレア (2.35 g, 30.9 mmol)、エタノール (30 mL) の
混合物を1.5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素
ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩
水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 →
1:1) で精製して、標題化合物の黄白色粉末 (3.99 g, 90.9%) を得
た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.26 (9H, s), 4.96 (2H, br
s), 6.09 (1H, s).

【0343】

(2) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]
チアゾール-2-イル}ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸、及び2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾールを用いて例75と同様の操作を行い、標
題化合物を得た。

収率: 59.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.31 (9H, s), 2.44 (3H, s)
, 6.60 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)
, 9.72 (1H, br s).

【0344】

(3) 5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-
イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号186)

2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]チア

ゾール-2-イル} ベンズアミド (100.1 mg, 0.25 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム (0.2 mL) を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル/*n*-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の白色粉末 (70.1 mg, 78.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.30 (9H, s), 6.80 (1H, brs), 6.95 (1H, brs), 7.57 (1H, brs), 8.06 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.82 (1H, brs), 13.27 (1H, brs).

【0345】

例 186 : 化合物番号 186 の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N- {5-ブロモ-4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} ベンズアミド
2-アセトキシ-5-ブロモ-N- {4- [(1, 1-ジメチル) エチル] イミダゾール-2-イル} ベンズアミド (例 185 (2) の化合物; 0.20 g, 0.50 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に、N-ブロモコハク酸イミド (97.9 mg, 0.55 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して、標題化合物を粗生成物として得た。

【0346】

(2) 5-ブロモ-N- {5-ブロモ-4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 186)
原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ-N- {5-ブロモ-4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} ベンズアミドを用いて例 2 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 90.9% (2 工程)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.42 (9H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 8

. 02 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.79 (1H, br s), 12.00 (1H, br s).

【0347】

例187: 化合物番号187の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た(2-アミノ-5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール: J. Heterocycl. Chem., 1991, 28, 1017. 参照)。

収率: 22.4%

mp 215°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.00 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J=8.8, 2.8$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

【0348】

例188: 化合物番号188の化合物の製造

(1) α -ブロモ-ピバロイルアセトニトリル

ピバロイルアセトニトリル (1.00 g, 7.99 mmol) の四塩化炭素 (15 mL) 溶液に、N-ブロモコハク酸イミド (1.42 g, 7.99 mmol) を加え、15分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、不溶物を濾過して除去し、濾液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製して、標題化合物の黄褐色オイル (1.43 g, 87.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 1.33 (9H, s), 5.10 (1H, s)

【0349】

(2) 2-アミノ-5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール

原料として、 α -ブロモ-ピバロイルアセトニトリル、及びチオウレアを用いて例185(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 66.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.41 (9H, s), 5.32 (2H, s)

【0350】

(3) 5-クロロ-N- {5-シアノ-4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号188)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-5-シアノ- {4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール}を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 63.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.43 (9H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 12.31 (2H, br).

【0351】

例189: 化合物番号189の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-シアノ- {4- [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール (例188 (2) の化合物)}を用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 61.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.43 (9H, s), 7.00 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 11.75 (1H, br), 12.43 (1H, br).

【0352】

例190: 化合物番号190の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-メチルチアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.33 (3H, s), 6.91 (1H,

d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$).

【0353】

例191: 化合物番号191の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ジメチルチアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 14.4%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 6.89 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 13.23 (1H, brs).

【0354】

例192: 化合物番号192の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-メチル-4-フェニルチアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た (2-アミノ-5-メチル-4-フェニルチアゾール: Yakugaku Zasshi, 1961, 81, 1456. 参照)。

収率: 27.7%

mp 243-244°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2.47 (3H, s), 6.92 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.36-7.41 (1H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.53 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.57-7.61 (2H, m), 8.16 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

【0355】

例193: 化合物番号193の化合物の製造

原料として、(4-フルオロフェニル) アセトンを用いて例188 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 28.8% (3工程)

(1) α -ブロー (4-フルオロフェニル) アセトン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.33 (3H, s), 5.41 (1H, s), 7.07 (2H, t, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43 (2H, dd, $J=8.7$, 5.1 Hz).

【0356】

(2) 2-アミノ-4-メチル-5-(4-フルオロフェニル)チアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.27 (3H, s), 4.88 (2H, s), 7.07 (2H, t, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.32 (2H, dd, $J=8.7$, 5.4 Hz).

【0357】

(3) 5-ブロモ-N-[4-メチル-5-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号193)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.36 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.33 (2H, t, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.52-7.59 (3H, m), 8.06 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 12.01-13.65 (2H, br).

【0358】

例194: 化合物番号194の化合物の製造

原料として、3-(トリフルオロメチル)フェニルアセトンを用いて例188 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 39.8% (3工程)

(1) α -ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニルアセトン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.38 (3H, s), 5.43 (1H, s), 7.52 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.61-7.66 (2H, m), 7.69-7.70 (1H, m).

【0359】

(2) 2-アミノ-4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.32 (3H, s), 4.95 (2H, s), 7.46-7.56 (3H, m), 7.59-7.61 (1H, m).

【0360】

(3) 5-ブロモ-N- {4-メチル-5- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号194)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.40 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.71-7.84 (4H, m), (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 12.09 (1H, br), 12.91-13.63 (1H, br)

【0361】

例195: 化合物番号195の化合物の製造

原料として、2, 2-ジメチル-3-ヘキサノンを用いて例188 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 17.0% (3工程)

(2) 2-アミノ-4- [(1, 1-ジメチル) エチル] -5-エチルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.21 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.32 (9H, s), 2.79 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.63 (2H, br s).

【0362】

(3) 5-ブロモ-N- {4- [(1, 1-ジメチル) エチル] -5-エチルチアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号195)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.32 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.41 (9H, s), 2.88 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 11.46 (2H, br).

【0363】

例196: 化合物番号196の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-エチル-5-フェニ

ルチアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 17.4%

mp 224-225°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.24 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.70 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.95 (1H, brd, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.39-7.42 (1H, m), 7.45-7.51 (4H, m), 7.56 (1H, brd, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 11.98 (1H, brs).

【0364】

例197: 化合物番号197の化合物の製造

原料として、ベンジルイソプロピルケトンを用いて例188(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4.4% (3工程)

(2) 2-アミノ-4-エチル-5-イロプロピルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.23 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.05 (1H, m), 4.94 (2H, s), 7.28-7.41 (5H, m).

【0365】

(3) 5-ブromo-N-(4-エチル-5-イロプロピルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号197)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.26 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.15 (1H, m), 6.98 (1H, brs), 7.43-7.53 (5H, m), 7.59 (1H, brs), 8.08 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 11.90 (1H, brd), 13.33 (1H, brd).

【0366】

例198: 化合物番号198の化合物の製造

原料として、1-フェニル-2-ヘキサノンを用いて例188(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 52.6% (3工程)

(1) α -ブromo-1-フェニル-2-ヘキサノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.85 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.19-1.32 (2H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 2.59 (2H, td, $J=7.5, 3.9\text{ Hz}$), 5.44 (1H, s), 7.34-7.45 (5H, m).

【0367】

(2) 2-アミノ-4-ブチル-5-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.89 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.28-1.41 (2H, m), 1.61-1.71 (2H, m), 2.56-2.61 (2H, m), 4.87 (2H, s), 7.25-7.40 (5H, m)

【0368】

(3) 5-ブロモ-N-(4-ブチル-5-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号198)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.85 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.23-1.35 (2H, m), 1.59-1.69 (2H, m), 2.70 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.39-7.59 (6H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.93 (1H, br), 13.18-13.59 (1H, br).

【0369】

例199: 化合物番号199の化合物の製造

(1) α -ブロモジピバロイルメタン

ジピバロイルメタン (1.00 g, 5.42 mmol) の四塩化炭素 (10 mL) 溶液に、N-ブロモコハク酸イミド (965.8 mg, 5.42 mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、不溶物を濾過して除去し、濾液を減圧留去して、標題化合物の白色結晶 (1.42 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.27 (18H, s), 5.67 (1H, s).

【0370】

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール

α -プロモージピバロイルメタン (1.42 g, 5.40 mmol)、チオウレア (451.8 mg, 5.94 mmol)、エタノール (15 mL) の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をジクロロメタン/*n*-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の白色結晶 (1.23 g, 94.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.26 (9H, s), 1.29 (9H, s), 5.03 (2H, s).

【0371】

(3) 5-クロロ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号199)

5-クロロサリチル酸 (143.6 mg, 0.83 mmol)、2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール (200.0 mg, 0.83 mmol)、三塩化リン (40 μL , 0.46 mmol)、クロロベンゼン (4 mL) の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (159.1 mg, 48.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.33 (9H, s), 1.35 (9H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 10.52 (2H, br).

【0372】

例200: 化合物番号200の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2

, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号199)、及びアセチルクロリドを用いて例5と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.32 (9H, s), 1.33 (9H, s), 2.46 (3H, s), 7.22 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.56 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 9.82 (1H, brs).

【0373】

例201: 化合物番号201の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル]-5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール (例199 (2) の化合物) を用いて例199 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 23.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (9H, s), 1.35 (9H, s), 6.94 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 10.51 (2H, br).

【0374】

例202: 化合物番号202の化合物の製造

原料として、ピバロイル酢酸 エチルエステルを用いて例199 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.7% (3工程)

(1) α -ブromo-ピバロイル酢酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.28 (9H, s), 1.29 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.24 (1H, s).

【0375】

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.32 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.43 (9H, s), 4.24 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.18 (2H, s).

【0376】

(3) 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号202)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.30 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.44 (9H, s), 4.27 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.80 (1H, br), 12.12 (1H, br).

【0377】

例203: 化合物番号203の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号202) を用いて例36と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 85.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.44 (9H, s), 7.00 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.83 (1H, brs), 12.04 (1H, brs), 12.98 (1H, brs).

【0378】

例204: 化合物番号204の化合物の製造

(1) 2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール (例185 (1) の化合物; 0.87 g, 5.6 mmol) の四塩化炭素 (9 mL) 溶液に、N

ープロモコハク酸イミド (1.00 g, 5.6 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にヘキサンを加え、不溶物を濾過して除去し、濾液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製して、標題化合物の黄灰色粉末 (1.23 g, 93.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.39 (9H, s), 4.81 (2H, br s).

【0379】

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-ピペリジノチアゾール

2-アミノ-5-プロモ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール (0.10 g, 0.42 mmol)、ピペリジン (0.1 mL)、炭酸カリウム (0.20 g)、アセトニトリル (4 mL) の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製して、標題化合物の黄色結晶 (80.7 mg, 79.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.32 (9H, s), 1.64 (4H, t, $J = 5.7 \text{ Hz}$), 1.71-1.77 (2H, m), 2.35 (2H, br s), 2.99 (2H, br s), 4.68 (2H, s).

【0380】

(3) 2-アセトキシ-5-プロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-ピペリジノチアゾール-2-イル]ベンズアミド

アルゴン雰囲気下、2-アセトキシ-5-プロモ安息香酸 (Eur. J. Med. Chem. 31, 861-874 1996) (90.3 mg, 0.35 mmol)、チアゾール (80.7 mg, 0.34 mmol)、ピリジン (0.1 mL)、テトラヒドロフラン (3 mL) の混合物にオキシ塩化リン (46 μL , 0.50 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した

。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製して、標題化合物の粗生成物（84.3 mg）を得た。

【0381】

（4）5-プロモ-N-[4-（1,1-ジメチル）エチル-5-ピペリジノチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド（化合物番号204）

2-アセトキシ-5-プロモ-N-[4-（1,1-ジメチル）エチル-5-ピペリジノチアゾール-2-イル]ベンズアミド（粗生成物，84.3 mg）のエタノール（3 mL）溶液に、2規定水酸化ナトリウム溶液（0.1 mL）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製して、標題化合物の白色粉末（54.1 mg，36.3%；2工程）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.41 (9H, s), 1.56 (2H, br s), 1.67-1.74 (4H, m), 2.79 (4H, br s), 6.85 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.70 (2H, br).

【0382】

例205：化合物番号205の化合物の製造

原料として、モルホリンを用いて例204（2）～（4）と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：17.1%

（2）2-アミノ-4-〔（1,1-ジメチル）エチル〕-5-モルホリノチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.33 (9H, s), 2.76 (4H, br s), 3.79 (4H, br s), 4.66 (2H, s).

（3）2-アセトキシ-5-プロモ-N-[4-（1,1-ジメチル）エチル-

5-モルホリノチアゾール-2-イル] ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-ブロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号205)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.24 (9H, s), 2.89 (4H, dd, $J=4.8, 4.2\text{ Hz}$), 3.83 (4H, dd, $J=4.5, 4.2\text{ Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 11.20 (2H, br).

【0383】

例206: 化合物番号206の化合物の製造

原料として、4-メチルピペラジンをを用いて例204(2)~(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 6.9%

(2) 2-アミノ-4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.25 (9H, s), 2.12 (2H, brs), 2.19 (3H, s), 2.57 (2H, brs), 2.72 (4H, brs), 6.51 (2H, s).

(3) 2-アセトキシ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-ブロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号206)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.41 (9H, s), 2.55 (3H, s), 2.87 (4H, brs), 3.03 (4H, brs), 6.88 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

【0384】

例207: 化合物番号207の化合物の製造

原料として、4-フェニルピペラジンをを用いて例204(2)～(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 6.9%

(2) 2-アミノ-4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.34 (9H, s), 2.80 (2H, br s), 3.03 (4H, br s), 3.55 (2H, br s), 4.69 (2H, s), 6.88 (1H, tt, $J=7.2, 1.2\text{ Hz}$), 6.95 (2H, dd, $J=9.0, 1.2\text{ Hz}$), 7.28 (2H, dd, $J=8.7, 7.2\text{ Hz}$).

(3) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-ブロモ-N-[4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号207)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.39 (9H, s), 2.97 (4H, s), 3.30 (4H, s), 6.82 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.97 (2H, br s), 6.99 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.58 (1H, br s), 8.05 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.69 (1H, br s), 11.82 (1H, br s).

【0385】

例208: 化合物番号208の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾールを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.0%

mp 239°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.02 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.34 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.44 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=8.4, 2.8$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 11.88 (1H, brs), 12.05 (1H, brs).

【0386】

例209: 化合物番号209の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-酢酸 メチルエステルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 32.1%

mp 288.5-229.5°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.66 (3H, s), 3.95 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.48 (2H, brt, $J=7.6$ Hz), 7.56-7.61 (3H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.85 (1H, brs), 11.98 (1H, brs).

【0387】

例210: 化合物番号210の化合物の製造

2-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ]-4-フェニルチアゾール-5-酢酸 メチルエステル (化合物番号209; 75mg, 0.17mmol) のメタノール (5mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム (0.5mL, 1mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルで懸濁洗浄して、標題化合物の淡黄白色結晶 (56mg, 77.3%) を得た。

mp 284-286°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.84 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.49 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.58-7.61 (3H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 12.25 (H, brs).

【0388】

例 211 : 化合物番号 211 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 2-アミノ-4, 5-ジフェニルチアゾールを用いて例 199 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た (2-アミノ-4, 5-ジフェニルチアゾール: *Nihon Kagaku Zasshi*, 1962, 83, 209. 参照)。

収率: 25.9%

mp 262-263°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.02 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.34-7.47 (10H, m), 7.63 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.88 (1H, brs), 12.08 (1H, brs).

【0389】

例 212 : 化合物番号 212 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 2-アミノ-4-ベンジル-5-フェニルチアゾール例 199 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た (2-アミノ-4-ベンジル-5-フェニルチアゾール: *Chem. Pharm. Bull.*, 1962, 10, 376. 参照)。

収率: 28.1%

mp 198-200°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 4.08 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.15-7.22 (3H, m), 7.30 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.38-7.43 (1H, m), 7.47 (4H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 7.57 (1H, brd, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.98 (1H, brs).

【0390】

例 213: 化合物番号 213 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 2-アミノ-5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾールを用いて例 199 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 33.2%

mp 250°C (dec.). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.02 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.51 (5H, s), 7.63 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 12.38 (1H, brs).

【0391】

例 214: 化合物番号 214 の化合物の製造

原料として、1-フェニル-1,3-ブタンジオンを用いて例 199 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 8.9% (3工程)

(1) α -ブロモ-1-フェニル-1,3-ブタンジオン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.46 (3H, s), 5.62 (1H, s), 7.48-7.54 (2H, m), 7.64 (1H, tt, $J=7.5, 2.1\text{ Hz}$), 7.97-8.01 (2H, m).

(2) 2-アミノ-5-アセチル-4-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.18 (3H, s), 7.50-7.55 (2H, m), 7.59-7.68 (3H, m), 8.69 (2H, brs)

(3) 5-ブロモ-N-[5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 214).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.44 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.55-7.71 (4H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 12.36 (2H, br).

【0392】

例 215: 化合物番号 215 の化合物の製造

原料として、1, 3-ジフェニル-1, 3-プロパンジオンを用いて例 199 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 49.7%

(1) α -ブromo-1, 3-ジフェニル-1, 3-プロパンジオン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 6.55 (1H, s), 7.45-7.50 (4H, m), 7.61 (2H, tt, $J=7.2, 2.1\text{ Hz}$), 7.98-8.01 (4H, m).

(2) 2-アミノ-5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.04-7.18 (5H, m), 7.22-7.32 (3H, m), 7.35-7.38 (2H, m), 8.02 (2H, s).

(3) 5-ブromo-N-[5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 215)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.03 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.17-7.30 (5H, m), 7.39-7.47 (3H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.82 (1H, brs), 12.35 (1H, brs).

【0393】

例 216: 化合物番号 216 の化合物の製造

原料として、5-ブromoサリチル酸、及び 2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 199 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 28.6%

mp 197-199°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.21 (3H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.20 (2H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.8$

H z), 7.43-7.48 (3H, m), 7.63 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.70-7.72 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=2.4 Hz), 12.33 (1H, brs).

【0394】

例 217: 化合物番号 217 の化合物の製造

2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号 216) を用いて例 36 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 67.0%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.00 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.42-7.44 (3H, m), 7.62 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.70-7.72 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=2.4 Hz), 12.31 (1H, brs), 12.99 (1H, brs).

【0395】

例 218: 化合物番号 218 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 199 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 69.4%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.22 (3H, t, J=7.5 Hz), 4.21 (2H, q, J=7.5 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.43-7.47 (3H, m), 7.53 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.70-7.74 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=3.0 Hz), 11.88 (1H, br), 12.29 (1H, brs).

【0396】

例 219: 化合物番号 219 の化合物の製造

原料として、ペンタフルオロベンゾイル酢酸を用いて例 199 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 40.0% (3工程)

(1) α -ブロモペンタフルオロベンゾイル酢酸 エチルエステル
組成生物のまま次反応に用いた。

(2) 2-アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.41 (2H, s).

(3) 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-5-カルボン酸 エチル (化合物番号 219)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.20 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.51 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 11.92 (1H, br), 12.58 (1H, br).

【0397】

例 220: 化合物番号 220 の化合物の製造

2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 217; 0.20 g, 0.48 mmol)、メチルアミン 40%メタノール溶液 (0.2 ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物 (96.7 mg, 0.72 mmol)、WSC \cdot HCl (137.2 mg, 0.72 mmol)、テトラヒドロフラン (15 mL) の混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を 2 規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2) で精製、ジクロロメタン/n-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の白色粉末 (87.9 mg, 42.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.70 (3H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.40-7.48 (3H, m), 7.63 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 7.68-7.71 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.16 (1H, t, $J=4.5\text{ Hz}$), 11.88 (1H, br), 12.15 (1H, brs).

【0398】

例 221: 化合物番号 221 の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 217)、及びエチルアミンの 70% 水溶液を用いて例 220 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.05 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.15-3.24 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.40-7.47 (3H, m), 7.63 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.69-7.72 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.20 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 11.84 (1H, br), 12.14 (1H, brs).

【0399】

例 222: 化合物番号 222 の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 217)、及びイソプロピルアミンを用いて例 220 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 23.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.07 (6H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.02 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.40-7.52 (3H, m), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.69-7.73 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 11.89 (1H, br), 12.14 (1H, brs).

【0400】

例 223: 化合物番号 223 の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 217)、及び 2-フェネチルアミンを用いて例 220 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.78 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.43 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.19–7.24 (3H, m), 7.27–7.33 (2H, m), 7.39–7.41 (3H, m), 7.61–7.65 (3H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.25 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 11.85 (1H, brs), 12.15 (1H, brs).

【0401】

例224: 化合物番号224の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 88.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.32 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.33 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 12.64 (1H, br).

例225: 化合物番号225の化合物の製造

原料として、4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例199(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た(4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸: Tetrahedron, 1997, 53, 11437. 参照)。

収率: 61.7%

mp 207–208°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.36 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.45–7.50 (5H, m), 7.69–7.76 (4H, m), 7.85 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.73 (1H, brs), 12.60 (1H, brs).

【0402】

例 226: 化合物番号 226 の化合物の製造

原料として、(4'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 199 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た ((4'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸: Tetrahedron, 1997, 53, 11437. 参照)。

収率: 62.7%

mp 237-238°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.28 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.44-7.45 (3H, m), 7.71-7.75 (4H, m), 7.81 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.67 (1H, brs), 12.58 (1H, brs).

【0403】

例 227: 化合物番号 227 の化合物の製造

原料として、(2', 4'-ジフルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 199 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.6%

mp 206-207°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7, 2\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.21 (1H, td, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.38 (1H, ddd, $J=11.7, 9.3, 2.4\text{ Hz}$), 7.44-7.46 (3H, m), 7.60-7.75 (4H, m), 8.13-8.14 (1H, m), 11.86 (1H, brs), 12.46 (1H, brs).

【0404】

例 228: 化合物番号 228 の化合物の製造

(1) [4' - (トリフルオロメチル) - 4 - ヒドロキシビフェニル] - 3 - カルボン酸

5-プロモサリチル酸 (500 mg, 2.30 mmol)、ジヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニルボラン (488 mg, 2.57 mmol)、酢酸パラジウム (10 mg, 0.040 mmol) 及び 1 mol/L 炭酸ナトリウム水溶液 (7 mL) の混合物を 80℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2 規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を、定法に従い、トリメチルシリルジアゾメタン及びメタノールによりメチルエステル化し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で精製して、無色液体 (563 mg) を得た。この液体のメタノール (10 mL) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム (3 mL) を加え、60℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2 規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を n-ヘキサン/ジクロルメタンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色結晶 (458 mg, 70.4%) を得た。

mp 185℃ (dec.).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.09 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.80 (br s).

【0405】

(2) 2 - { [4 - ヒドロキシ-4' - (トリフルオロメチル) ビフェニル] - 3 - カルボニル } アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号 228)

原料として、[4' - (トリフルオロメチル) - 4 - ヒドロキシビフェニル] - 3 - カルボン酸及び 2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 199 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 41.7%

mp 236-237°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.44-7.45 (3H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 7.81 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J=8.8$, 2.4 Hz), 7.93 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.78 (1H, brs), 12.62 (1H, brs).

【0406】

例 229: 化合物番号 229 の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(1-ピロリル)安息香酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 199 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 55.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.26 (2H, t, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.32 (2H, t, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.43-7.47 (3H, m), 7.70-7.75 (3H, m), 8.09 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 11.58 (1H, brs), 12.55 (1H, brs).

【0407】

例 230: 化合物番号 230 の化合物の製造

(1) 2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)安息香酸

5-ブロモサリチル酸(500mg, 2.30mmol)、の1, 2-ジメトキシエタン(5mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(80mg, 0.07mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。次いで、ジヒドロキシ-2-チエニルボラン(324mg, 2.53mmol)及び1mol/L炭酸ナトリウム水溶液(7mL)を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸

エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を、定法に従い、トリメチルシリルジアゾメタン及びメタノールによりメチルエステル化し、次いで、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) で精製して、黄色液体(277mg)を得た。この液体のメタノール(5mL)溶液に、2規定水酸化ナトリウム(1.5mL)を加え、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/ジクロルメタンで晶析して、標題化合物の白色結晶(58mg, 11.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.95 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=4.8, 3.6\text{ Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=4.0, 1.2\text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=5.2, 1.2\text{ Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$).

【0408】

(2) 2-[2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)ベンゾイル]アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号230)

原料として、2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)安息香酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例199

(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 58.2%

mp 213-214℃.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=4.8, 3.6\text{ Hz}$), 7.44-7.46 (4H, m), 7.50 (1H, dd, $J=4.8, 1.2\text{ Hz}$), 7.71-7.74 (2H, m), 7.79 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.78 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

【0409】

例 231: 化合物番号 231 の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール

3', 5'-ビス(トリフルオロメチル)アセトフェノン (0.51 g, 2.0 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド (753 mg, 2 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール (5 mL)、チオウレア (152 mg, 2 mmol) を加え、30 分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製、n-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の薄黄白色結晶 (520.1 mg, 83.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 5.03 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.23 (2H, s).

【0410】

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-{4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル}ベンズアミド (化合物番号 231) 5-クロロサリチル酸 (172.6 mg, 1 mmol)、2-アミノ-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール (312.2 mg, 1 mmol)、三塩化リン (44 μL , 0.5 mmol)、モノクロロベンゼン (5 mL) の混合物を 4 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1 \rightarrow 2 : 1) で精製して、標題化合物の淡黄白色粉末 (109.8 mg, 23.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.08 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0 \text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J =$

3.0 Hz), 8.07 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.60 (2H, s), 11.77 (1H, s), 12.23 (1H, s).

【0411】

例 232: 化合物番号 232 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 49.6%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.32 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.74 (4H, br), 2.63 (2H, br), 2.75 (2H, br), 4.30 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J=8.7, 3.0$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 12.23 (1H, s), 13.07 (1H, s).

【0412】

例 233: 化合物番号 233 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 3-アミノ-5-フェニルピラゾールを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 9.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.98 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.01 (1H, s), 7.35 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.46 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 2.8$ Hz), 7.74-7.76 (2H, m), 8.19 (1H, s), 10.86 (1H, s), 12.09 (1H, s), 13.00 (1H, brs).

【0413】

例 234: 化合物番号 234 の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4, 5-ジエチルオキサゾール

プロピオン (1.03 g, 8.87 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に、シアナミド (0.75 g, 17.7 mmol)、ナトリウムエトキシド (1.21 g, 17.7 mmol) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応混合物

を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）で精製して、標題化合物の黄色アモルファス（369.2mg, 29.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.04 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.06 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.20 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.43 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.15 (2H, s).

【0414】

(2) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-(4, 5-ジエチルオキサゾール-2-イル) ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸、及び2-アミノ-4, 5-ジエチルオキサゾールを用いて例5と同様の操作を行い、標題化合物を得た（2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸：Eur. J. Med. Chem., 1996, 31, 861. 参照）。

収率：22.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.22 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.23 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.48 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.57 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.32 (1H, s), 11.40 (1H, br).

【0415】

(3) 5-ブロモ-N-(4, 5-ジエチルオキサゾール-2-イル) -2-ヒドロキシベンズアミド（化合物番号234）

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ-N-(4, 5-ジエチルオキサゾール-2-イル) ベンズアミドを用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：70.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.26 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.52 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$),

2.60 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 11.35 (1H, br), 12.83 (1H, br).

【0416】

例235: 化合物番号235の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ジフェニルオキサゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た(2-アミノ-4, 5-ジフェニルオキサゾール: Zh. Org. Khim., 1980, 16, 2185. 参照)。

収率: 32.6%

mp 188-189°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.40-7.49 (6H, m), 7.53-7.56 (2H, m), 7.59-7.63 (3H, m), 8.01 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.80 (2H, br s).

【0417】

例236: 化合物番号236の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4, 5-ビス(フラン-2-イル)オキサゾール

フロイン (0.50 g, 2.60 mmol) のエタノール (1.5 ml) 溶液に、シアナミド (218.8 mg, 5.20 mmol)、ナトリウムエトキシド (530.8 mg, 7.80 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 → 1:2) で精製して、標題化合物の黒褐色結晶 (175.0 mg, 31.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.59 (1H, dd, $J=3.3, 2.1\text{ Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J=3.3, 2.1\text{ Hz}$), 6.73 (1H, dd, $J=3.3, 0.6\text{ Hz}$), 6.80 (1H, dd, $J=3.3, 0.9\text{ Hz}$), 7.05 (2H, s), 7.75-7.76 (2H, m).

【0418】

(2) 5-ブロモ-N-[4, 5-ビス(フラン-2-イル)オキサゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 236)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ビス(フラン-2-イル)オキサゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.65 (1H, dd, $J=3.6, 1.8\text{ Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=3.6, 1.8\text{ Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.92 (1H, dd, $J=3.6, 0.9\text{ Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=1.8, 0.9\text{ Hz}$), 7.84 (1H, dd, $J=1.8, 0.9\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 14.88 (2H, br).

【0419】

例 237: 化合物番号 237 の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-N-[5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ベンズアミド

原料として、O-アセチルサリチル酸クロリド、及び2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾールを用いて例1と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 51.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2.23 (3H, s), 7.32 (1H, dd, $J=8.0, 1.2\text{ Hz}$), 7.45 (1H, td, $J=7.6, 1.2\text{ Hz}$), 7.69 (1H, td, $J=8.0, 2.0\text{ Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=8.0, 2.0\text{ Hz}$), 13.75 (1H, brs).

【0420】

(2) 2-ヒドロキシ-N-[5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物番号 237)

原料として、2-アセトキシ-N-[5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4

ーチアジアゾール-2-イル] ベンズアミドを用いて例2と同様の操作を行い、
標題化合物を得た。

収率: 92.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.00 (1H, td, $J=8.0, 0.8$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.51 (1H, ddd, $J=8.4, 7.6, 2.0$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz), 12.16 (1H, br).

【0421】

例238: 化合物番号238の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾールを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 80.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.01 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

【0422】

例239: 化合物番号239の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノピリジンをを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 23.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.02 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.42 (1H, ddd, $J=9.0, 4.8, 0.6$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.7, 5.7$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.15 (1H, ddd, $J=8.4, 2.4, 1.5$ Hz), 8.35 (1H, dd, $J=7.8, 1.5$ Hz), 8.86 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.70 (1H, s).

【0423】

例240: 化合物番号240の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノ-2-クロロピリジンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.04 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.21 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.74 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 10.62 (1H, s), 11.57 (1H, s).

【0424】

例241: 化合物番号241の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-6-クロロ-4-メトキシピリミジンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 2.2%、白色固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.86 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 11.08 (1H, s), 11.65 (1H, s).

【0425】

例242: 化合物番号242の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノキノリンを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.61 (1H, dt, $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$), 7.70 (1H, dt, $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$), 7.98 (2H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.82 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.80 (1H, s), 11.74 (1H, s)

【0426】

例 243: 化合物番号 243 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-アミノ-6-ブロモピリジンを用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.82 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.95 (1H, s), 11.97 (1H, s).

【0427】

例 244: 化合物番号 244 の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-5-クロロ-N-(ピリダジン-2-イル)ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-クロロサリチル酸、及び 2-アミノピリダジンを用いて例 204 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 19.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.42 (3H, s), 7.19 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.28 (1H, dd, $J=2.4, 1.8\text{ Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.09 (1H, s), 9.66 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$).

【0428】

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(ピリダジン-2-イル)ベンズアミド (化合物番号 244)

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ-N-(ピリダジン-2-イル)ベンズアミドを用いて例 2 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 72.6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.09 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=$

2. 7 Hz), 8. 44-8. 47 (2 H, m), 9. 49 (1 H, s), 10. 99 (1 H, s), 12. 04 (1 H, s).

【0429】

例 245: 化合物番号 245 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 2-アミノ-5-プロモピリミジンを
用いて例 3 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 10. 3%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6. 98 (1 H, d, $J=8. 8$ Hz),
7. 59 (1 H, dd, $J=8. 8, 2. 4$ Hz), 8. 00 (1 H, d, $J=2. 8$ Hz), 8. 86 (2 H, s), 11. 09 (1 H, s), 11. 79 (1 H, s).

【0430】

例 246: 化合物番号 246 の化合物の製造

原料として、2-(5-プロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェ
ニルチアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 217)、及びプロピルアミンを
用いて例 220 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 23. 1%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0. 82 (3 H, t, $J=7. 5$ Hz),
1. 39-1. 51 (2 H, m), 3. 13 (2 H, q, $J=6. 6$ Hz), 7. 02 (1 H, d, $J=9. 0$ Hz), 7. 40-7. 48 (3 H, m), 7. 63 (1 H, dd, $J=8. 7, 2. 7$ Hz), 7. 68-7. 72 (2 H, m), 8. 06 (1 H, d, $J=2. 7$ Hz), 8. 18 (1 H, t, $J=5. 7$ Hz), 11. 87 (1 H, brs), 12. 14 (1 H, brs).

【0431】

参考例 1: N-[2, 4-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-クロロ
-2-ヒドロキシベンズアミドの製造

5-クロロサリチル酸 (173 mg, 1 mmol)、2, 4-ビス (トリフルオ
ロメチル) アニリン (229 mg, 1 mmol)、トルエン (5 ml) の混合物
に、三塩化リン (44 μL , 0. 5 mmol) 加え、4. 5 時間加熱還流した。

反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、標題化合物の白色粉末（26.3 mg, 6.9%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.03 (1H, dd, $J=8.7, 0.6$ Hz), 7.43–7.48 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 11.26 (1H, s).

【0432】

参考例2：N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドの製造

5-クロロサリチル酸（173 mg, 1 mmol）、2-(トリフルオロメチル)アニリン（161 mg, 1 mmol）、三塩化リン（44 μ l, 0.5 mmol）、モノクロロベンゼン（5 mL）の混合物をアルゴン雰囲気下に3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、*n*-ヘキサン（50 mL）を添加し、析出した粗結晶を濾取して酢酸エチル（50 mL）に溶解した。酢酸エチル溶液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、標題化合物の白色結晶（183 mg, 58.0%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.07 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.42 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.74 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.77 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 10.76 (1H, s), 12.22 (1H, s).

【0433】

参考例3：N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドの製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて参考例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 21.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.80-7.85 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 10.80 (1H, s), 12.26 (1H, s).

【0434】

参考例4: N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ブromo-2-ヒドロキシベンズアミドの製造

原料として、5-ブromoサリチル酸、及び3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて参考例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 50.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.48-7.52 (1H, m), 7.59 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.62 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.92-7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.20 (1H, s), 10.64 (1H, s), 11.60 (1H, s).

【0435】

参考例5: N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ブromo-2-ヒドロキシベンズアミドの製造

原料として、5-ブromoサリチル酸、及び4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて参考例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 37.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.00 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.68 (1H, s), 11.52 (1H, brs).

【0436】

参考例6: N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドの製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて参考例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 75.0%、白色固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.04 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.74 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.95 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 10.65 (1H, s), 11.59 (1H, s).

【0437】

参考例7: N-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ブromo-2-ヒドロキシベンズアミドの製造

原料として、5-ブromoサリチル酸、及び2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて参考例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 34.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.04 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.79 (1H, dd, $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 11.15 (1H, s), 12.42 (1H, s).

【0438】

試験例1: NF- κ B 活性化阻害測定

NF- κ B 活性化阻害作用をHillらの方法(Hill C.S., et al., Cell, 73, 395-406(1993))を参考にして実施した。NF- κ B 結合配列(TGGGGACTTCCGC)を5個連結(タンデムに)したオリゴヌクレオチドをホタルルシフェラーゼ遺伝子(Luc)の上流に組み込んだプラスミド(pNF κ B-Luc Reporter Plasmid: STRATAGENE社製)をトランスフェクション試薬(Effectene、QIAGEN社製)を用いてヒト肝癌由来細胞株 Hep G 2にQIAGEN社のプロトコールに従いトランス

フェクトして、6～24時間培養した。その後、被検化合物の存在下又は非存在下で、TNF- α (40 ng/ml)を加えて4時間培養した後、細胞内のルシフェラーゼ活性をピッカジーンLT (東洋インキ社製) 及び化学発光測定装置、(SPECTRAFLUORPLUS、TECAN社製) を用いて測定した。被検化合物非存在下におけるルシフェラーゼ活性値に対しての比率で阻害率を求めた。被検化合物10 μ g/ml及び1 μ g/ml存在下におけるNF- κ B活性阻害率を下記の表に示す。

【0439】

【表1】

| 化合物番号 | NF- κ B活性化阻害率 (%) | |
|-------|--------------------------|-------------------|
| | 薬物濃度 10 μ g/mL | 薬物濃度 1 μ g/mL |
| 1 | 97.1 | 90.9 |
| 2 | 95.6 | 93.3 |
| 3 | 94.3 | 81.5 |
| 4 | 97.5 | 95.7 |
| 5 | 99.2 | 96.5 |
| 6 | 98.6 | 94.9 |
| 7 | 85.4 | 86.6 |
| 8 | 99.2 | 92.0 |
| 9 | 99.6 | 92.2 |
| 10 | 99.4 | 95.8 |
| 11 | 98.3 | 92.9 |
| 12 | 99.2 | 86.3 |
| 13 | 96.0 | 76.8 |
| 14 | 98.3 | 94.7 |
| 15 | 99.2 | 94.5 |
| 16 | 99.4 | 42.7 |
| 17 | 99.1 | 74.9 |
| 18 | 98.5 | 59.7 |
| 19 | 96.9 | 95.5 |
| 20 | 94.9 | 91.1 |

【0440】

【表 2】

| | | |
|----|-------|-------|
| 21 | 90. 1 | 53. 3 |
| 22 | 97. 1 | 83. 9 |
| 23 | 96. 8 | 91. 8 |
| 24 | 98. 3 | 92. 3 |
| 25 | 99. 6 | 96. 4 |
| 26 | 95. 4 | 93. 3 |
| 27 | 97. 9 | 93. 8 |
| 28 | 97. 8 | 79. 5 |
| 29 | 92. 9 | 81. 7 |
| 30 | 95. 3 | 82. 1 |
| 32 | 99. 0 | 90. 4 |
| 33 | 97. 0 | 30. 7 |
| 34 | 98. 7 | 90. 7 |
| 35 | 96. 4 | 88. 2 |
| 37 | 94. 5 | N.T. |
| 38 | 87. 1 | 16. 0 |
| 39 | 82. 2 | 23. 7 |
| 40 | 96. 0 | 44. 9 |
| 41 | 95. 9 | 42. 2 |
| 42 | 98. 1 | 84. 4 |
| 44 | 67. 5 | N.T. |
| 45 | 63. 4 | N.T. |
| 46 | 88. 4 | 20. 5 |
| 47 | 97. 2 | 51. 8 |
| 48 | 98. 7 | 96. 2 |
| 49 | 89. 1 | 19. 4 |
| 50 | 96. 0 | 69. 9 |
| 51 | 98. 2 | 90. 5 |

【0441】

【表 3】

| | | |
|----|-------|-------|
| 52 | 97. 3 | 96. 4 |
| 53 | 94. 5 | 93. 3 |
| 54 | 86. 5 | N.T. |
| 55 | 88. 6 | 10. 8 |
| 56 | 95. 1 | 89. 4 |
| 57 | 91. 9 | N.T. |
| 58 | 95. 0 | 88. 2 |
| 59 | 94. 7 | 41. 9 |
| 60 | 99. 1 | 94. 0 |
| 61 | 97. 2 | 95. 1 |
| 62 | 86. 9 | 37. 0 |
| 63 | 85. 0 | 85. 4 |
| 64 | 94. 1 | 84. 9 |
| 65 | 89. 8 | 83. 3 |
| 71 | 95. 0 | 89. 6 |
| 72 | 95. 0 | 94. 6 |
| 73 | 97. 9 | 93. 1 |
| 74 | 97. 5 | 64. 0 |
| 75 | 82. 2 | 58. 1 |
| 80 | 73. 0 | 46. 3 |
| 81 | 96. 3 | 95. 0 |
| 82 | 96. 8 | 94. 0 |
| 83 | 98. 3 | 95. 7 |
| 84 | 96. 6 | 92. 6 |
| 85 | 98. 9 | 94. 7 |
| 86 | 98. 7 | 96. 7 |
| 87 | 95. 9 | 93. 1 |
| 88 | 97. 1 | 94. 8 |

【 0 4 4 2 】

【表 4】

| | | |
|-----|------|------|
| 89 | 97.4 | 96.7 |
| 90 | 94.1 | 88.9 |
| 91 | 96.7 | 86.3 |
| 92 | 97.9 | 93.8 |
| 93 | 97.2 | 84.5 |
| 94 | 93.4 | 76.6 |
| 95 | 98.5 | 91.8 |
| 96 | 99.1 | 94.6 |
| 97 | 97.8 | 95.8 |
| 98 | 86.4 | 81.8 |
| 99 | 98.0 | 54.3 |
| 100 | 95.1 | 85.6 |
| 101 | 82.0 | 17.7 |
| 102 | 98.3 | 89.3 |
| 104 | 99.2 | 97.2 |
| 105 | 97.5 | 94.6 |
| 106 | 92.1 | 92.3 |
| 107 | 96.2 | 94.9 |
| 108 | 88.4 | 41.5 |
| 110 | 98.7 | 96.5 |
| 111 | 99.7 | 96.5 |
| 112 | 95.7 | 96.5 |
| 113 | 96.2 | 90.5 |
| 114 | 98.2 | 91.8 |
| 115 | 98.4 | 90.7 |
| 116 | 97.3 | 90.0 |
| 117 | 92.6 | 92.8 |
| 118 | 99.5 | 95.0 |

【 0 4 4 3 】

【表5】

| | | |
|-----|------|------|
| 119 | 86.9 | 85.4 |
| 120 | 97.5 | 88.6 |
| 121 | 95.5 | 92.9 |
| 122 | 96.9 | 95.1 |
| 123 | 96.8 | 91.8 |
| 124 | 97.0 | 94.2 |
| 125 | 96.8 | 84.5 |
| 126 | 92.8 | 77.1 |
| 127 | 97.1 | 85.4 |
| 128 | 95.1 | 91.4 |
| 129 | 71.8 | N.T. |
| 130 | 70.6 | N.T. |
| 131 | 88.7 | 49.1 |
| 133 | 95.6 | 91.0 |
| 134 | 96.3 | 89.1 |
| 135 | 99.2 | 86.2 |
| 136 | 99.4 | 91.0 |
| 137 | 92.6 | 86.3 |
| 138 | 98.1 | 89.6 |
| 139 | 94.7 | 90.8 |
| 140 | 82.0 | 70.9 |
| 141 | 97.9 | 82.4 |
| 142 | 95.7 | 32.4 |
| 143 | 96.8 | 38.3 |
| 144 | 56.4 | N.T. |
| 146 | 98.5 | 91.2 |
| 147 | 91.0 | 38.9 |
| 149 | 87.1 | 37.4 |

【 0 4 4 4 】

【表 6】

| | | |
|-----|------|------|
| 151 | 98.2 | 85.8 |
| 152 | 95.3 | 35.1 |
| 153 | 97.1 | 88.3 |
| 154 | 93.3 | 83.0 |
| 155 | 90.2 | 11.2 |
| 156 | 95.7 | 93.8 |
| 157 | 98.8 | 52.6 |
| 158 | 96.8 | 52.4 |
| 160 | 96.5 | 69.6 |
| 161 | 97.6 | 94.2 |
| 162 | 97.9 | 93.8 |
| 163 | 97.4 | 92.1 |
| 164 | 98.3 | 97.6 |
| 165 | 99.4 | 95.9 |
| 166 | 96.4 | 94.1 |
| 167 | 98.7 | 76.4 |
| 168 | 97.8 | 46.7 |
| 169 | 95.9 | 31.6 |
| 171 | 98.1 | 90.6 |
| 172 | 96.4 | 93.7 |
| 173 | 98.3 | 86.4 |
| 174 | 89.6 | N.T. |
| 176 | 99.5 | 96.0 |
| 177 | 99.4 | 87.8 |
| 178 | 89.7 | N.T. |
| 179 | 93.4 | 92.5 |
| 180 | 93.7 | 90.7 |
| 181 | 95.1 | N.T. |

【 0 4 4 5 】

【表 7】

| | | |
|-----|-------|-------|
| 182 | 90. 2 | 85. 3 |
| 183 | 86. 8 | N.T. |
| 184 | 63. 8 | 53. 6 |
| 185 | 95. 2 | 88. 4 |
| 186 | 98. 7 | 96. 5 |
| 187 | 94. 4 | 85. 3 |
| 188 | 92. 4 | 92. 6 |
| 189 | 93. 8 | 20. 0 |
| 190 | 69. 7 | N.T. |
| 191 | 67. 2 | N.T. |
| 192 | 94. 4 | 83. 6 |
| 193 | 82. 0 | N.T. |
| 194 | 71. 7 | N.T. |
| 195 | 98. 1 | 90. 5 |
| 196 | 87. 6 | 28. 8 |
| 197 | 96. 1 | 70. 1 |
| 198 | 88. 7 | 46. 1 |
| 199 | 98. 4 | 96. 4 |
| 200 | 97. 7 | 95. 0 |
| 201 | 97. 5 | 86. 8 |
| 202 | 92. 4 | 84. 5 |
| 204 | 97. 8 | 93. 6 |
| 205 | 96. 8 | 87. 8 |
| 206 | 89. 6 | 36. 3 |
| 207 | 95. 9 | 92. 5 |
| 208 | 78. 8 | N.T. |
| 210 | 72. 1 | N.T. |
| 211 | 67. 0 | N.T. |

【 0 4 4 6 】

【表 8】

| | | |
|-----|------|------|
| 212 | 95.0 | 79.7 |
| 213 | 89.4 | 85.1 |
| 214 | 95.9 | 70.2 |
| 215 | 97.3 | 90.7 |
| 216 | 82.8 | 55.8 |
| 218 | 94.2 | 80.7 |
| 219 | 96.0 | 82.2 |
| 220 | 58.6 | 50.8 |
| 221 | 84.0 | 51.9 |
| 222 | 91.3 | 49.6 |
| 223 | 60.4 | 33.3 |
| 224 | 96.5 | 87.6 |
| 225 | 78.6 | 34.6 |
| 226 | 85.8 | 45.0 |
| 227 | 90.3 | 31.8 |
| 228 | 90.0 | 66.9 |
| 229 | 90.1 | 74.0 |
| 230 | 84.8 | 40.8 |
| 231 | 94.5 | 95.9 |
| 232 | 85.4 | 88.2 |
| 233 | 84.7 | 26.6 |
| 234 | 63.1 | 29.1 |
| 235 | 81.8 | N.T. |
| 236 | 56.0 | 21.4 |
| 237 | 81.9 | N.T. |
| 238 | 90.3 | 26.1 |
| 240 | 92.3 | 14.3 |
| 241 | 78.9 | 25.5 |

【0447】

【表9】

| | | |
|-----|------|------|
| 242 | 85.7 | N.T. |
| 243 | 95.1 | 84.2 |

N.T. 試験せず

【0448】

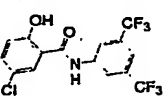
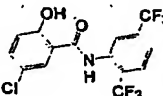
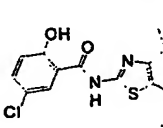
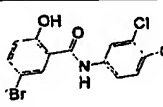
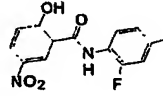
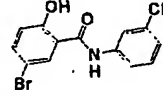
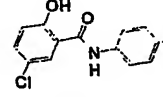
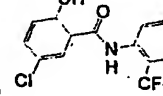
N-フェニルサリチルアミド誘導体のNF- κ B阻害剤としての用途は国際公開WO 99/65449中に開示されているが、実際にNF- κ B阻害活性を測定している化合物数は少なく、アニリン部分の置換基の位置も極限られた置換基と置換位置でしか検討されていない。好適なアニリン部分の置換体として2-モノ置換体、4-モノ置換体及び2,4-ジ置換体が挙げられているが、本発明の医薬に含まれる一般式(I)で表される化合物(アニリン部分が2,5-ジ置換体または3,5-ジ置換体である化合物)については示唆ないし教示はない。また、上記一般式(I)で表される化合物のうち、アニリン部分の置換基としてトリフルオロメチル基を有する化合物については言及されていない。N-フェニルサリチルアミド誘導体の抗炎症薬としての用途についてはEP221211号公報、特開昭62-99329号公報、及び米国特許第6117859号明細書に開示されており、その中でアニリン部分へのモノトリフルオロメチル基の導入について開示されている。しかしながら、モノ置換体では低濃度でのNF- κ B阻害活性が無くなってしまうことから、ジ置換体の方がはるかに優れている。

【0449】

本発明の医薬の有効成分として用いられる代表的化合物、国際公開WO 99/65449に示された化合物のうちNF- κ B阻害活性が最も強い化合物、同国際公開において動物試験を行っている代表的化合物、及びモノトリフルオロメチル置換体についてレポーターアッセイによる方法でNF- κ B阻害活性の比較を行ってみると、本発明の医薬では低濃度(0.1 μ g/mL)でのNF- κ B活性化阻害作用が国際公開WO 99/65449に開示された最も作用の強い化合物よりも約3~9倍阻害率が高いことがわかる。

【0450】

【表10】

| 化合物 | NF- κ B 活性化阻害率 (%) | | | 備考 |
|---|---------------------------|--------------|----------------|---------------------|
| | 10 μ g/ml | 1 μ g/ml | 0.1 μ g/ml | |
|  | 97.5 | 95.7 | 60.9 | 化合物番号 4 |
|  | 96.3 | 95.0 | 27.0 | 化合物番号 81 |
|  | 98.4 | 96.4 | 19.6 | 化合物番号 199 |
|  | 92.7 | 88.7 | 6.8 | WO99/65449 記載化合物 |
|  | 86.5 | - 63.8 | - 82.9 | WO99/65449 記載化合物 |
|  | 89.6 | 88.0 | - 20.9 | モノトリフルオロメチ ル置換体 |
|  | 95.0 | 85.3 | - 35.5 | モノトリフルオロメチ ル置換体 |
|  | 92.9 | 41.6 | - 18.44 | モノトリフルオロメチ ル置換体 |

【0451】

試験例 2 : リウマチ患者由来滑膜繊維芽細胞を用いた TNF α 刺激による IL-6、IL-8、PGE2 産生抑制試験

滑膜繊維芽細胞 (Human Synovocyte (RA-Positive)、東洋紡、T4040-05) を TNF α 10 ng/ml と披検化合物を含む培地で3日間培養し、上清中の IL-6、IL-8 を ELISA 法にて、PGE2 (prostaglandin E2) を EIA 法にて測定した。結果を以下の表に示す。

【0452】

【表 11】

| 化合物番号 | メディエーター遊離抑制 IC ₅₀ (nM) | | |
|-------|-----------------------------------|-------|-------|
| | IL-6 | IL-8 | PGE 2 |
| 4 | 294 | 450 | 388 |
| 6 | 352 | 351 | 358 |
| 11 | 247 | 377 | 389 |
| 22 | 665 | 869 | N. T. |
| 23 | 540 | 876 | 809 |
| 24 | 593 | N. T. | N. T. |
| 25 | 452 | N. T. | N. T. |
| 27 | 355 | 527 | 532 |
| 51 | 874 | 832 | 863 |
| 63 | 513 | 786 | 439 |
| 73 | 337 | 670 | 662 |
| 83 | < 10 | 62 | < 10 |
| 86 | 565 | N. T. | 562 |
| 88 | 88 | N. T> | 33 |
| 90 | 24 | 373 | 38 |
| 93 | 130 | 753 | 47 |
| 94 | N. T. | N. T. | 266 |
| 125 | 903 | N. T. | 966 |
| 135 | 61 | N. T. | 41 |
| 140 | 808 | N. T. | 21 |
| 187 | 649 | N. T. | 414 |
| 199 | 309 | 458 | 68 |
| 201 | 317 | 599 | 53 |
| 207 | 641 | 832 | 834 |

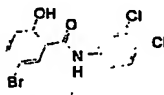
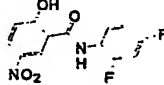
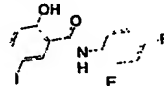
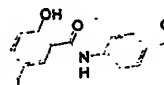
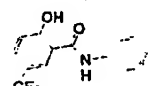
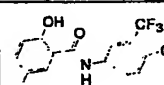
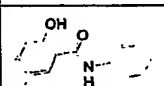
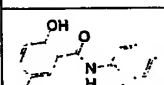
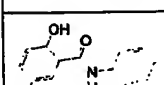
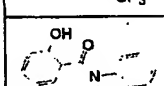
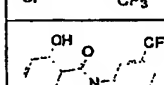
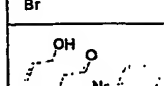
N. T. 試験せず

【0453】

同様にして、国際公開WO99/65449記載の化合物及びモノトリフルオロメチル置換体、及びいくつかの同種の置換基で置換位置の異なるジ置換体についてTNF α 刺激下でのIL-6, IL-8, PGE2産生抑制活性について比較をした。その結果、国際公開WO99/65449記載の化合物には50%阻害濃度が1000nM以下となるような強いIL-8産生抑制活性が認められなかった。またEP221211号公報、特開昭62-99329号公報、及び米国特許第6117859号明細書に開示されたモノトリフルオロメチル置換体には1000nM以下の濃度でのIL-8産生抑制活性が認められず、1000nM以下では炎症性メディエーター遊離抑制活性を示さないものも認められた。また、同じ種類の置換基を用いた場合にも、国際公開WO99/65449において好ましいとされている2, 4-ジ置換体では1000nM以下での炎症性メディエーター遊離抑制活性を示さないものも認められた。このことは、国際公開WO99/65449で好ましいとしている2位又は4位置換体、あるいは2, 4-ジ置換体はNF- κ B活性化阻害及び炎症性メディエーター産生抑制については最適ではなく、一方、本発明における2, 5又は3, 5-ジ置換体はNF- κ B活性化阻害による炎症性メディエーターの産生を強力に抑制する化合物として最適であることを示している。

【0454】

【表 12】

| 化合物 | メディエーター遊離抑制 IC_{50} (nM) | | | 備考 |
|---|-------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|
| | IL-6 | IL-8 | PGE2 | |
|  | 205 | > 1000 (- 12%) | 208 | WO 99 / 6 5 4 4 9 記載化合物 |
|  | 248 | > 1000 (- 4.5%) | 62 | WO 99 / 6 5 4 4 9 記載化合物 |
|  | 85 | > 1000 (- 23%) | 730 | WO 99 / 6 5 4 4 9 記載化合物 |
|  | 82 | > 1000 (- 5.9%) | > 1000 (- 3.9%) | WO 99 / 6 5 4 4 9 記載化合物 |
|  | 140 | > 1000 (- 67%) | 292 | WO 99 / 6 5 4 4 9 記載化合物 |
|  | 91 | > 1000 (16%) | 57 | 参考例 5 の化合物 |
|  | > 1000 (27%) | > 1000 (16%) | > 1000 (10%) | 参考例 7 の化合物 |
|  | > 1000 (- 17%) | > 1000 (- 43%) | > 1000 (20%) | 参考例 3 の化合物 |
|  | 202 | > 1000 (- 70%) | > 1000 (1.2%) | 参考例 1 の化合物 |
|  | 887 | > 1000 (14%) | 676 | 参考例 2 の化合物 |
|  | 690 | > 1000 (16%) | 413 | 参考例 4 の化合物 |
|  | > 1000 (36%) | > 1000 (4.2%) | > 1000 (- 24%) | 参考例 6 の化合物 |

() 内は 1000nM での阻害率 (%) を表す。

【0455】

試験例 3 : マウスのコラーゲン性関節炎抑制試験

6週齢のマウスにマウスコラーゲン抗体カクテル (chondrex社製) を静脈内注射し、3日後にLPSを静脈内注射し関節炎を惹起した。適当な希釈剤に懸濁した披検物質又は希釈剤のみ (negative control) をLPS投与一日前から一日1回経口投与し、前後左右の足関節の臨床症状を経日的にスコア化して記録した。本発明の医薬 (化合物番号4及び199) の結果を図1に示す。

【0456】

試験例4：即時型アレルギー反応抑制試験 (Ear swelling test)

抗DNP-IgEを静脈内投与して感作したNC/NGAマウスに被験薬剤を腹腔内投与した。投与2時間後耳介にオリーブオイルに溶解したピクリルクロライドを塗布してアレルギー性炎症反応を惹起し、耳介の腫脹を経時測定し、薬物投与群とコントロール群と比較した。本発明の医薬 (化合物番号4) についての結果を図2に示す。

【0457】

【発明の効果】

本発明の医薬は、NF- κ B活性化に起因する疾患及び炎症性サイトカイン産生過剰に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

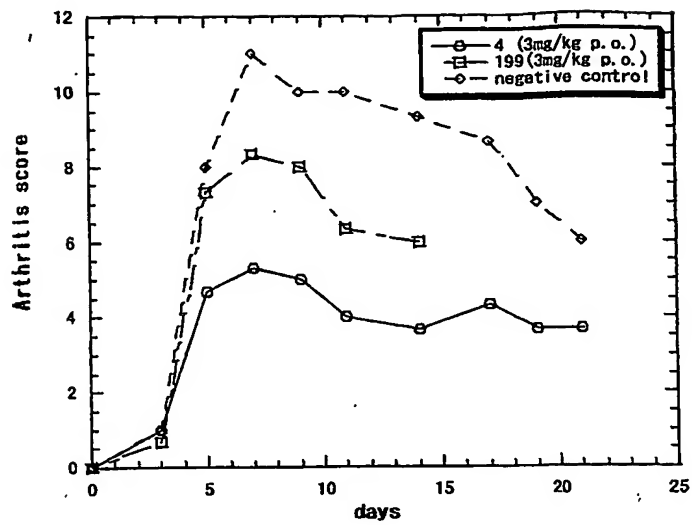
【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の医薬のマウスのコラーゲン性関節炎に対する抑制作用を示した図である。

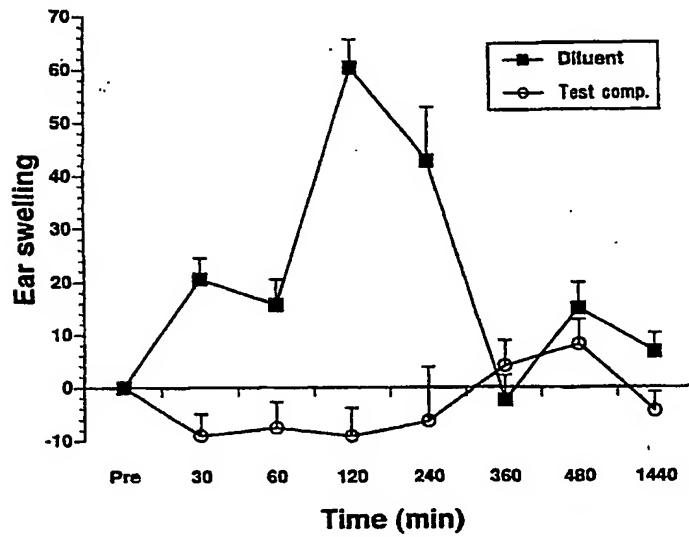
【図2】 本発明の医薬の即時型アレルギー反応抑制作用を示した図である。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



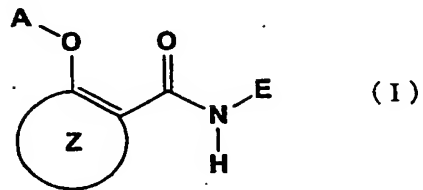
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 NF- κ B 活性化阻害作用を有する医薬を提供する。

【解決手段】 下記一般式 (I) :

【化 1】



(式中、Aは水素原子又はアセチル基を表し、Eは2, 5-ジ置換若しくは3, 5-ジ置換基フェニル基、又は単環式若しくは縮合多環式ヘテロアリール基(該ヘテロアリール基が①式(I)中の-C(=O)NH-基に直結する環がベンゼン環である縮合多環式ヘテロアリール基、②無置換のチアゾール-2-イル基、及び③無置換のベンゾチアゾール-2-イル基である場合を除く)を表し、環Zは置換基を有していてもよいアレーン又はヘテロアレーンを表す)で表される化合物又はその塩を有効成分として含み、NF- κ B 活性化阻害作用を有する医薬。

【選択図】 なし

特願 2002-168924

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[597051148]

1. 変更年月日

1997年 4月11日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F

氏 名

株式会社医薬分子設計研究所